Wäßrige Ethylcellulosedispersionen zur Herstellung von Mikrokapseln mit gesteuerter Arzneistofffreisetzung

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Beat Sutter
aus Bern/Schweiz

Düsseldorf 1987

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Wäßrige Ethylcellulosedispersionen zur Herstellung von Mikrokapseln mit gesteuerter Arzneistofffreisetzung

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur

Erlangung des Doktorgrades der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Beat Sutter

aus Bern/Schweiz

Düsseldorf 1987

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. B.C. Lippold
Korreferent: Prof. Dr. H. Weber
Tag der mündlichen Prüfung: 15.07.1987

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Düsseldorf durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. B.C. Lippold, auf dessen Anregung diese Dissertation entstand, für seine intensive Betreuung über den gesamten Zeitraum der Arbeit hin. Während der Tätigkeit in seinem Arbeitskreis nahm nicht nur mein Wissen im pharmazeutisch-technologischen Bereich zu, sondern ich konnte auch wertvolle persönliche Erfahrungen gewinnen.

Frau Dr. Bärbel H. Lippold danke ich herzlich für ihr Engagement, mit dem sie wesentlich zum Gelingen der Arbeit beitrug.

Herrn Prof. Dr. H. Weber schulde ich Dank für die Übernahme des Korreferates und die sorgfältige Durchsicht der Dissertation.

Weiterhin bin ich meinen Kollegen, speziell Herrn Dr. H. Reimann, und den anderen Mitarbeitern für ihre Denkanstöße und Diskussionsbeiträge zu Dank verpflichtet. Besonders hervorgehoben werden muß die hilfreiche Unterstützung von Fr. Schmitz während der Freisetzungsversuche.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543909_0013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
B) POLYMERFILME ALS DIFFUSIONSBARRIEREN FÜR PERORALE DEPOTARZNEIFORMEN	3
I. Filmbildner	3
II. Additive	3
1. Allgemeine Anforderungen	3
2. Weichmacher	4
2.1. Charakterisierung und Funktion	4
2.2. Wasser als Weichmacher	6
3. Porenbildner	7
3.1. Pigmente	8
3.2. Wasserlösliche Zusätze	8
4. Tenside	9
5. Sonstige Additive	9
III. Filme und Filmbildung	10
1. Aus organischen Lösungen	10
2. Aus lösungsmittelarmen Systemen (Umhüllungsemulsionen)	10
3. Aus wäßrigen Dispersionen	11
3.1. Latices	11
3.2. Pseudolatices	11
3.3. (Re)dispergierte Filmbildner	12
3.3.1. Dispergierte mikronisierte Filmbildner	12
3.3.2. Redispergierte sprüh- bzw. gefriergetrocknete Latexdispersionen	13
4. Mechanismus der Filmbildung aus wäßrigen Dispersionen	14
4.1. Wasserverdunstung aus Latexfilmen	14
4.2. Koaleszens	15
4.2.1. Mechanismus	15
4.2.2. Verbleib der Tenside	19
5. Kennzahlen zur Filmbildung	20
5.1. Glasübergangstemperatur T_g	21
5.2. Mindest-Filmbildetemperatur MFT	22

IV. Permeabilität von weichmacherhaltigen Filmen 23
1. Filmstruktur und Transportmechanismus 23
2. Weichmachereinfluß 24
3. Permeation durch die Wasserphase 27
4. Zusätzliche Einflußgrößen 28

C) UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE 30
I. Charakterisierung der Ethylcellulose, der Ethylcellulosedispersion Aquacoat und der Weichmacher 30
1. Ethylcellulose 30
2. Ethylcellulosedispersion Aquacoat 32
2.1. Zusammensetzung 32
2.2. Rheologisches Verhalten, Koagulationsbelastungstests 33
3. Weichmacher Dibutylsebacat, Diethylphthalat 34
3.1. Vorüberlegungen 34
3.2. Kenndaten 35

II. Voruntersuchungen mit weichmacherhaltigen Dispersionen 36
1. Weichmacherinvasion in die Pseudolatexpartikel 36
1.1. Einfluß des Mischvorganges 37
1.2. Standzeiteinfluß 37
2. Spezifikation der weichmacherhaltigen Dispersion 38
3. Koagulationsbelastungstests 39

III. Membranuntersuchungen 41
1. Permeabilitätsbestimmungen von DBS-haltigen Filmen 42
1.1. Vorversuche 43
1.1.1. Trocknung 43
1.1.1.1. Trocknungsdauer und Temperung 43
1.1.1.2. Trocknungsbereich 48
1.1.2. Weichmachergehalt 48
1.1.3. Standzeit der weichmacherhaltigen Dispersionen 49
1.1.4. Ausschwitzen von Natriumlaurylsulfat 49
1.2. Faktorieller Versuch 50
1.2.1. Einflußgrößen 50
1.2.2. Versuchsplan und Auswertung 51

1.2.3. Beurteilung der Effekte und Wechselwirkungen 53
2. Versuche zur Wasseraufnahme und Weichmacherabgabe von weichmacherhaltigen Filmen 57
3. Optische Untersuchungen 62
4. Thermoanalytik 64
4.1. T_g mittels DSC 64
4.2. Klebpunkt (Kl) 66
4.3. Mindest-Filmbildetemperatur (MFT) 70

IV. Herstellung und Testung überzogener Guaifenesinpellets 72
1. Guaifenesin als Modellarzneistoff - Charakterisierung 72
1.1. Löslichkeiten 73
1.2. Verteilungskoeffizienten 74
2. Konzeption der Depotarzneiform 75
2.1. Allgemeine Bemerkungen 75
2.2. Pharmakokinetische Kenndaten 76
2.3. Arzneiformdimensionierung 82
3. Pelletherstellung 85
3.1. Fertigung mittels Marumerizer 86
3.2. Prüfung der Pellets 86
4. Mikrokapselherstellung mit DBS-haltigen EC-Dispersionen 87
4.1. Optimierung des Sprühvorganges 87
4.2. Durchführung der Hauptversuche 88
4.3. Kenndaten der Mikrokapseln 90
4.4. Arzneistoffpermeation durch den Überzug während der Mikrokapsellagerung 91
5. Guaifenesinfreisetzung 92
5.1. Durchführung und Auswertung 92
5.2. Verfahrensmäßige Einflußgrößen 92
5.2.1. Rührgeschwindigkeit 92
5.2.2. Reproduzierbarkeit der Mikrokapselherstellung 93
6. Nachtemperung und Permeabilität 98
7. Weichmachergehalt der sprühfertigen Dispersion und Permeabilität 108
8. Standzeit der sprühfertigen Dispersion und Permeabilität 109
9. Lagerzeit der Mikrokapseln und Permeabilität 110

10. Ionenstärke, pH-Wert sowie Temperatur und Permeabilität 115
10.1. Ionenstärke 115
10.2. pH-Wert 116
10.3. Temperatureffekte des Freigabemediums 126
11. Geometrische Faktoren und Permeabilität 129
11.1. Dicke des Lackauftrages 129
11.2. Pelletdurchmesser 129
12. Beurteilung der Ergebnisse 134

V. Überprüfung der Ergebnisse an Theophyllinmikrokapseln 137
1. Kenndaten des Arzneistoffes 137
1.1. Löslichkeiten 137
1.2. Verteilungskoeffizienten 137
2. Prüfung der Arzneistoffpellets 138
3. Lackauftrag in der Wirbelschicht 138
4. Wirkstofffreisetzung 139
4.1. Weichmacher DBS und Permeabilität 139
4.1.1. Befunde 139
4.1.2. Vergleich 147
4.2. Weichmacher DEP und Permeabilität 151
5. Ergebnisbeurteilung 156

VI. REM-Untersuchungen an Mikrokapseln 157

VII. Diskussion 163

D) EXPERIMENTELLER TEIL 169
I. Spezifizierung von Ethylcellulose, Aquacoat und Weichmachern 169
1. Charakterisierung der Ethylcellulose 169
1.1. Erweichungs- und Zersetzungsbereich 169
1.2. T_g 169
1.3. Korngröße 169
1.4. IR-, Fourier-IR-Spektroskopie 170
1.4.1. Analytik 170
1.4.2. Spektren 170
2. Analytik der Aquacoatdispersion 173
2.1. Feststoffgehalt 173
2.2. Carkhuff-Boyd-Titration 173
2.3. Relative Dichte 173

2.4. Rheologisches Verhalten 174
2.5. Säure-Base-Titration 174
3. Charakterisierung der Weichmacher 176
3.1. Flüchtigkeit 176
3.2. Brechungsindex 176
3.3. Erstarrungspunkt 176
3.4. Löslichkeit der EC in Weichmachern 176

II. Membranuntersuchungen 177
1. Herstellung weichmacherhaltiger Dispersionen 177
2. Filmprüfungen 177
2.1. Makroskopisches Erscheinungsbild 177
2.2. Mechanisches Verhalten 177
2.3. Dichtigkeit gegenüber Methylenblau und Phenolrot 178
2.3.1. Methylenblau 178
2.3.2. Phenolrot 178
2.4. Wasserfestigkeit 178
2.5. Filmdicke 179
2.6. Bürger-Analyse (NaL-Nachweis) 179
2.7. Wasseraufnahme 179
2.8. Mikroskopie und REM 180
2.8.1. Mikroskopie 180
2.8.2. Rasterelektronenmikroskopie 181
2.9. Thermoanalytik 181
2.9.1. DSC 181
2.9.2. Klebpunkt 181
2.9.3. Mindest-Filmbildetemperatur (MFT) 182

III. Herstellung und Prüfung überzogener Guaifensin-pellets 182
1. Arzneistoffanalytik 182
1.1. Schmelzpunkt 182
1.2. UV-Absorptionsspektrum 183
1.3. Sättigungskonzentrationen 184
1.4. Verteilungskoeffizienten 184
1.4.1. DBS/Wasser 184
1.4.2. EC/Wasser 185
1.4.3. Weichmacherhaltige Folien/Wasser 185
2. Analogrechnersimulierung 185
3. Pelletherstellung und deren Prüfung 186
3.1. Herstellung mit dem Marumerizer 186
3.2. Pelletprüfung 186

UNIV. LEIDEN FARM.

3.2.1. Scheindichte 186
3.2.2. Abrieb 186
3.2.3. Arzneistoffgehalt 187
3.2.4. Arzneistoffauflösung 187
4. Filmauftrag in der Wirbelschicht 187
5. Analytik der Mikrokapseln 189
5.1. Arzneistoffgehalt 189
5.2. Bestimmung der geometrischen Kenndaten 190
6. Untersuchungen zur Freisetzung 191
6.1. Mikrokapselfreisetzungen 191
6.2. Auswertung der Freisetzungsdaten 192

IV. Untersuchungen mit dem Wirkstoff Theophyllin 193
1. Verteilungskoeffizienten 193
2. Prüfung der Theophyllinpellets 193
3. Theophyllinmikrokapseln - Gehaltsbestimmung und Wirkstofffreisetzung 194
4. Vergleichsprüfungen mit Saccharosemikrokapseln 194

V. REM-Aufnahmen der Mikrokapseln 195

E) ZUSAMMENFASSUNG 196

F) LITERATURVERZEICHNIS 199

A) EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Der Einsatz wäßriger Polymerdispersionen anstelle organischer Polymerlösungen zur Herstellung von Filmen begründet sich in der Hauptsache auf den umweltbelastenden und toxischen Eigenschaften der verwendeten Lösungsmittel; hinzu kommt zumeist ihre Feuergefährlichkeit, die wiederum enorme Kosten durch Installation explosionsgeschützter Apparaturen verursacht. Probleme aus pharmazeutischer Sicht sind ihre vollständige Entfernung aus den entstandenen Arzneiformen bzw. ihre Verarbeitung mit explosiven Wirkstoffen (155).
Während die Fertigung peroraler Umhüllungsdepotarzneiformen mit Polymerlösungen und der Mechanismus der Arzneistofffreigabe ausführlich untersucht sind (40, 84, 104, 114, 123-126, 145, 176), existieren bei Verwendung wäßriger, denselben Filmbildner enthaltenden Dispersionen bezüglich Theorie und Beeinflussung der Filmbildung sowie über die Art des Wirkstofftransportes durch entsprechende Mikrokapselhüllen noch offene Fragen.
In dieser Arbeit soll nach Konzipierung einer peroralen Depotarzneiform und Herstellung hochkonzentrierter Arzneistoffpellets am Beispiel der wäßrigen Pseudolatexdispersion Aquacoat^{R} ECD-30 * (im folgenden mit Aquacoat bezeichnet) Filmbildung und Filmpermeabilität bei Mikrokapseln untersucht werden. Die gewonnenen Ergebnisse sind mit Literaturdaten (5, 6, 57, 58, 94, 155) zu vergleichen.

---

* Hersteller: FMC Corporation, USA-Philadelphia, Pennsylvania; dem Vertreiber für Deutschland, Lehmann & Voss & Co, Hamburg, und im besonderen Herrn Lier sei für die kostenlose Überlassung der Aquacoatchargen sowie der Bereitstellung von Informationsmaterial gedankt.

Ein primäres Ziel dieser Arbeit besteht in der Aufklärung, ob sich

- annähernd lineare Freisetzungsverläufe für überzogene Wirkstoffpellets ergeben,
- die Freigaberaten durch Veränderung der Einflußgrößen Weichmachergehalt und/oder Herstellungstemperatur so einstellen lassen, wie sie für perorale Depotarzneiformen notwendig sind.

Darüber hinaus soll Einblick in den Mechanismus der Arzneistoffdiffusion durch Ethylcellulosefilme aus Pseudolatexdispersion mit lipophilen Weichmachern erlangt werden; es interessiert besonders, in wieweit die Wirkstofffreisetzung über einen Verteilungsschritt abläuft. Als Weichmacher dienen zwei lipophile, nahezu wasserunlösliche Verbindungen (Dibutylsebacat, Diethylphthalat) mit unterschiedlichem Migrationsverhalten.

Zudem ist der Einfluß der Standzeit der weichmacherhaltigen Dispersionen und der Art des Freisetzungsmediums abzuklären. Wegen der komplexen Zusammensetzung der Mikrokapselhüllen (Weichmacher, Emulgatoren) und entsprechender Literaturhinweise (126, 157) wird über 1,5 Jahre Lagerzeit die mögliche Veränderung des Freisetzungsverhaltens beobachtet.

Eine weitere Aufgabe liegt in der Überprüfung, ob Vorversuche mit isolierten Filmen Voraussagen über deren Eignung als Überzüge zulassen.

Durch den Einsatz von Guaifenesin als Modellarzneistoff lassen sich die Vorzüge der Verwendung wäßriger Dispersionen an einem sehr gut wasserlöslichen Wirkstoff erproben. Die Resultate sind denjenigen mit dem weniger gut löslichen Theophyllin gegenüberzustellen und Schlußfolgerungen für die Praxis zur Steuerung der Arzneistofffreigabe aus derartigen Mikrokapseln zu ziehen.

B) POLYMERFILME ALS DIFFUSIONSBARRIEREN FÜR PERORALE DEPOTARZNEIFORMEN

I. Filmbildner

Als wasserunlösliche Filmbildner für Diffusionsbarrieren von Depotarzneiformen werden bevorzugt organische Polymere aus zwei Substanzklassen verwendet

- Cellulosederivate (40, 48, 126, 155, 165, 168)
- Poly(meth)acrylsäureester (1, 69, 84, 102, 103, 123, 125)

Ihre Anwendung erfolgt meist aus organischer Lösung sowie aus wäßrigen Dispersionen. Sie ergeben gleichmäßige Filme, die inert gegenüber den pH-Verhältnissen im GI-Trakt sind.

II. Additive

1. Allgemeine Anforderungen

Additive, d.h. Hilfsstoffe, die dem Filmbildner vor, während oder nach dessen Verarbeitung zugesetzt werden (141), haben die Aufgabe, die Filmbildung und die Eigenschaften der Filme zu verbessern, und besitzen somit einen mehr oder weniger großen Einfluß auf die Arzneistofffreigabe. Additive sollten folgende Eigenschaften besitzen

- physiologische Verträglichkeit, Geruchs- und Geschmacksneutralität
- stabiler Zustand im Film
- geringe Neigung zur Migration sowohl in den arzneistoffhaltigen Kern als auch an die Filmoberfläche
- geringe Flüchtigkeit (niedriger Dampfdruck)
- Unempfindlichkeit gegenüber Wasser und Feuchtigkeit (außer in speziellen Fällen,

z.B. Porenbildner)
- thermische Beständigkeit während der Filmherstellung und Lagerung

2. Weichmacher

2.1. Charakterisierung und Funktion

Aufgrund zu hoher Sprödigkeit der reinen Polymeren ist es oft notwendig, ihre Flexibilität entweder durch "innere Weichmachung" zu erhöhen, d.h. Veränderung der chemischen Struktur (Monomeren-, Seitenketteneinbau), oder durch "äußere Weichmachung", also Zusatz hochsiedender, schwer flüchtiger Stoffe mit meist niedrigem Molekulargewicht (13). Gebräuchliche Weichmacher gehören insbesondere zu den Gruppen (165) der

- Polyole und Polyether (z.B. Glycerol, PEG)
- Organischen Ester (z.B. Phthal-, Citronen-, Sebacinsäureester)

Der Weichmacherzusatz verändert zum Teil in gravierender Weise die physikalischen Eigenschaften der Polymere. Dies erfolgt durch Einlagerung der Weichmachermoleküle zwischen die Polymerketten, deren inter- bzw. intramolekulare Anziehungskräfte (van der Waals Kräfte, Wasserstoffbrücken) sie infolge von Wechselwirkungen mit dem Polymeren verringern (96). Diese Wechselwirkungen sind nicht statischer Natur; so besitzen die Weichmachermoleküle auch bei Temperaturen unterhalb der Glasübergangstemperatur T_g des weichmacherhaltigen Polymeren eine relativ hohe Beweglichkeit in der erweichten Polymermatrix, wobei in Abhängigkeit von der Temperatur jeweils nur ein Teil der Weichmachermoleküle an den Polymeren gebunden ist. Insgesamt gesehen besteht damit Analogie zum typischen Aufbau einer Gelstruktur (bikohärent-disperses System) (43, 187).

Wesentliche Kriterien der Eignung eines Weichmachers für einen gegebenen Filmbildner sind Kompatibilität, Effektivität und Verbleib in diesem (23, 165). Die Kompatibilität wird durch die Löslichkeit der Komponenten ineinander charakterisiert. Die Löslichkeiten wiederum lassen sich theoretisch durch den Vergleich der jeweiligen Löslichkeitsparameter δ nach HILDEBRAND abschätzen (19, 137), können aber nur zur groben Voraussage für die Eignung eines Weichmachers dienen. Eine Abschätzung der Kompatibilität eines Weichmacher-Polymerengemisches kann auch mittels Messung der Grenzviskosität $[\eta]$ (intrinsische Viskosität) erhalten werden (90), aus der Überlegung, daß diese dann hoch sein sollte, wenn durch starke Wechselwirkung des Weichmachers mit dem Filmbildner die Polymerketten auseinanderdriften (165).
Ausgehend von der Theorie nach FLORY und HUGGINS (50) ist mit Kenntnis des Interaktionskoeffizienten χ nicht nur eine Vorhersage über die Verträglichkeit möglich, sondern mittels seines effektiven Dampfdruckes auch über den Verbleib des Weichmachers im Polymer (23). Der Parameter ist eine experimentell ermittelte Konstante und daher seine Anwendung exakter als die des Löslichkeitsparameters δ (19).
Als Maß für die Effektivität eines Weichmachers läßt sich besonders die Absenkung der Glasübergangstemperatur heranziehen (165). Nach BOYER (23) besteht auch ein empirisches Verhältnis zwischen χ und der Weichmachereffektivität. Es zeigt sich, daß derjenige Weichmacher, der aufgrund von Messungen der Grenzviskosität für "optimal" befunden wird, ebenfalls eine maximale Absenkung der T_g bewirkt.
Da der Weichmacher die Polymereigenschaften in grundlegender Weise beeinflußt, ist die Kenntnis über seinen Verbleib - speziell für Überzüge von Depotarzneiformen - sowohl während der Lagerung als auch nach der Herstellung von enormer Bedeutung: Eine Weichmacherverarmung der

Hülle kann sich einerseits durch verminderte mechanische Stabilität, andererseits durch verändertes Freisetzungsverhalten der Arzneiform bemerkbar machen. Unter alleiniger Berücksichtigung des Weichmacherverlustes an die umgebende Atmosphäre, also unter Ausschluß der Migration in den Kern oder in ein direkt an die Arzneiform angrenzendes Medium (z.B. Verpackungsmaterial) bzw. der Ablagerung auf der Filmoberfläche, lassen sich aus der Weichmacherflüchtigkeit Rückschlüsse auf seinen Verbleib im Polymeren gewinnen.
Der Weichmacher ist allerdings nicht allein unter dem Aspekt optimaler Kompatibilität, Effektivität und des Verbleibens im Polymeren auszuwählen, sondern ebenso muß Klarheit darüber herrschen, ob, in welchem Umfang und wie schnell der Weichmacher unter In-vivo-Bedingungen aus der Hülle diffundiert. Dies ist für die Steuerung der Wirkstofffreisetzung von Bedeutung (ausführliche Betrachtung s. IV.).
Neben den "klassischen" Weichmachern wird auch anderen Additiven - z.B. Tensiden, Pigmenten, wasserlöslichen Zusätzen - je nach Filmbildner und Filmzusammensetzung eine weichmachende (47, 110, 137, 188) oder antiweichmachende Wirkung (98) zugeschrieben; manche dieser Hilfsstoffe können ebenfalls während Herstellung, Lagerung und GI-Passage aus dem Film treten. Außerdem sind ihre Interaktionen mit dem eigentlichen Weichmacher zu beachten.

2.2. Wasser als Weichmacher

Für wasserlösliche Cellulosederivate gilt Wasser als ausgezeichneter Weichmacher (7, 75). Speziell für das System Aquacoat - mit einem Zusatz von 20% Diethylphthalat (bezogen auf das Trockengewicht) - kommen KOLBE und LIST auf Grund von Messungen der Wasserdampfdurchlässigkeit

gegossener Filme zum Schluß, daß Wasserdampf auch bei hoher relativer Feuchte keine weichmachende Funktion ausübt, da keine Abweichung vom linearen Verlauf der Wasserdampfpermeabilität, aufgetragen gegen das Dampfdruckgefälle, erfolgt (94). Nach Literaturprüfung der Sorptionsdaten von vier Polymeren bezweifelt BROWN (27) gleichfalls die Funktion des Wassers als Weichmacher. WELLONS und STANNETT (200) stellen hingegen eine plastifizierende Wirkung durch sorbiertes Wasser fest: Ethylcellulosefilme, aus einer Lösung von Aceton gegossen, ergeben einen linearen Permeabilitätsanstieg bis 60% relativer Feuchte, 25°C; bei höheren Feuchten weichen die Permeabilitäten - bis zum Wert des flüssigen Wassers - positiv von der Linearität ab. FUZEK (54) findet bei Polyethylenterephthalatfasern, die bei 21°C und 15% relativer Feuchte nur 0,4% Wasser aufnehmen, eine T_g - Senkung um 2°C gegenüber getrockneten Fasern (T_g 73°C). Nach Einlegen in Wasser über 24 Stunden - 7% Wasseraufnahme - erniedrigt sich die T_g sogar auf 57°C. Fasern mit hydrophileren Eigenschaften, die auch eine höhere Bereitschaft zur Wasseraufnahme besitzen, lassen einen noch größeren weichmachenden Wassereffekt erkennen. Nach GILBERT (56) und Mitarbeitern ist die weichmachende Wirkung des Wassers eine Funktion folgender Parameter

- Wassergehalt des Polymeren
- Temperatur
- hydrophile Eigenschaften des Polymers.

3. Porenbildner

Um genügend schnelle Freisetzungsraten zu erzielen, ist es notwendig, Porenbildner neben Weichmachern in Filme einzubauen. Sie werden zur Steuerung der Wirkstoffabgabe zugesetzt (113, 125, 126).

3.1. Pigmente

Beschleunigte Freisetzungsraten aus umhüllten Arzneiformen können durch Pigmenteinlagerungen (Titandioxyd, Calciumcarbonat) erhalten werden (125, 155), wenn diese während des Freigabeprozesses aus der Filmwand herausfallen. Pigmente als Zusätze dienen auch zur Verbesserung der Zugfestigkeit und Härte der Überzüge; dabei sind Wechselwirkungen mit dem Polymer (Veränderung der T_g) und dem Weichmacher zu beachten (98, 143), die sich ebenfalls auf die Permeabilität auswirken. Beim Überschreiten einer Grenzkonzentration im Film resultieren schnell aufreißende Überzüge.

3.2. Wasserlösliche Zusätze

Wasserlösliche Zusätze wie NaCl bzw. Zucker werden verwendet, da sie schnell aus der Hülle auswandern, mikroskopisch sichtbare "Löcher" hinterlassend (82, 111, 125).

Andere, oft benutzte Additive wie wasserlösliche Cellulosederivate (30, 42, 176) und Polyethylenglycole (40, 42, 69, 124, 125) ordnen sich während des Lösungsmittelabzuges je nach Molekulargewicht und Löslichkeitsparameter (69, 169) unterschiedlich im Überzug an: Das zugesetzte Polymer bildet infolge seines hohen Molekulargewichtes bzw. eines δ-Wertes, welcher stark von demjenigen des Filmbildners abweicht, eine eigene Phase im Überzug und kann schnell durch Wasser herausgelöst werden.
Dagegen vermögen niedermolekulare Polyethylenglycole, sich weichmacherähnlich zwischen die Ketten des Filmbildners zu drängen und den Überzug aufgrund ihrer gegenüber den höhermolekularen Polyethylenglycolen gesteigerten Hygroskopizität zu hydrophilisieren (69). Von einem gleichfalls hydratisierenden Effekt der Hydroxypropylcel-

lulose, die sich nur partiell aus den Ethylcelluloseüberzügen herauslöst, wird bei DONBROW und SAMUELOV (42) berichtet.

4. Tenside

Häufig finden sich in Filmen, hergestellt aus wäßrigen Systemen, Tenside, da sie die bei der Dispersionsherstellung als Zwischenstufen gebildeten Emulsionen stabilisieren. Dabei werden häufig Komplexemulgatoren eingesetzt. Über ihren Verbleib in dem Polymerfilm existieren verschiedene Theorien (s. III.4.2.2.).

5. Sonstige Additive

Als weitere Zusätze, die ebenso wie die schon besprochenen Hilfsstoffe Auswirkungen auf die Filmbildung zeigen, kommen noch Farbstoffe (165), Antiklebmittel wie Talkum, Entschäumer und hydrophile Makromoleküle als Stabilisatoren wäßriger Dispersionen in Frage. Letztere sind an der Polymerpartikeloberfläche adsorbiert und verhindern so in der Dispersion deren Koaleszens; auch bei der Filmbildung scheint es nicht zu einer echten Verschmelzung der Partikel zu kommen. Die hydrophilen Makromoleküle erhalten in den Filmen die Funktion eines "interpartikulären Zements" (22), verleihen ihnen aber gleichzeitig Permeabilität gegenüber Wasser.

III. Filme und Filmbildung

1. Aus organischen Lösungen

Die Filmbildung aus organischer Lösung des Polymeren basiert auf Verdunstung des Lösungsmittels, wobei sich der entstandene Film durch Lösungsmittelzugabe wieder in eine Lösung überführen läßt. Beide, Lösung und Film, sind i.a. ohne Additivzusatz homogene Systeme. Der wichtigste Zwischenschritt auf dem Wege von der Lösung zum trockenen Film ist die Bildung eines Gels (184), das ab einer kritischen Feststoffkonzentration bei gleichzeitigem Viskositätsanstieg entsteht. Die Polymerketten haften zusammen und bilden eine dreidimensionale netzartige Struktur (10), das Gelgerüst (Lösungsmittel = kohärente Phase). Die Wahl des Lösungsmittels (bzw. Lösungsmittelgemisches) ist neben Sprühtemperatur, Konzentration der Lösung und ihrer Viskosität die wesentliche Einflußgröße auf die Filmbildung (10, 43, 184). Das Lösungsmittel bestimmt auch die Permeabilität und Struktur der Filme mit (1).

2. Aus lösungsmittelarmen Systemen (Umhüllungsemulsionen)

Bei dem von BAUER und OSTERWALD (12) entwickelten Verfahren lassen sich bei unveränderter Polymerstruktur bis zu 75% des organischen Lösungsmittels einsparen. Geeignete organische Lösungen des Polymers werden in Wasser emulgiert. Bei der Filmbildung entstehen durch das parallele Verdunsten des Wassers (Dispersionsmittel) und des Lösungsmittels aus den Emulsionströpfchen mehr oder weniger strukturierte Filme (149). Sie besitzen, da die Filmbildung aus praktisch gesättigter Polymerlösung heraus erfolgt, weitgehend gleiche Eigenschaften wie diejenigen, die aus rein organischen Lösungen gewonnen werden.

3. Aus wäßrigen Dispersionen

Das Ziel, wasserunlösliche Polymere ohne organische Lösungsmittel verarbeiten zu können, erreicht man durch den Einsatz wäßriger Dispersionen. Die Filmbildung aus wäßrigen Dispersionen basiert im Prinzip auf dem mehr oder weniger vollständigen Verschmelzen von Polymerpartikeln (s. 4.2.). Trotz zahlreicher fließender Übergänge ist eine weitere Unterteilung sinnvoll, da sich die Vorgänge während der Dispersionsherstellung und während der Filmbildung voneinander unterscheiden.

3.1. Latices

Latices sind wäßrige Dispersionen von Polymerpartikeln enger Korngrößenverteilung im kolloidalen Größenbereich. Sie besitzen ein milchähnliches Aussehen und sind trotz eines hohen Feststoffgehaltes (z.T. über 40%) niedrig viskos und werden meist durch Emulsionspolymerisation (46, 137, 147) hergestellt. Zur Herstellung von Depotarzneiformen existiert ein Latexpräparat: Eudragit^{R} NE 30 D (frühere Bezeichnung Eudragit^{R} E 30 D), ein Copolymerisat auf Basis neutraler Polymethacrylsäureester (45, 104a, 105).

3.2. Pseudolatices

Der neue Typ der Pseudolatices (Vorteil: keine Monomerenreste, Derivatisierung natürlich vorkommender Polymerer möglich) basiert auf dem Einemulgieren des Polymeren in Form seiner konzentrierten Lösung oder Schmelze in Wasser unter Nutzung gebräuchlicher Emulgatoren und Emulgiertechniken (63) mit dreierlei Methoden (18, 137):

a) Emulgierung einer organischen Polymerlösung in Wasser mit anschließendem Lösungsmittelabzug

Bei diesem Verfahren (59), das auch zur Herstellung der Ethylcellulosedispersion Aquacoat dient (19), wird das Polymer in einem organischen Lösungsmittel bzw. einem Lösungsmittelgemisch gelöst und dieses nach Zusatz eines (Komplex-) Emulgators unter starker Scherung in Wasser einemulgiert. Anschließend wird das organische Lösungsmittel per Vakuumdestillation abgetrennt. Es ergibt sich eine stabile Dispersion mit Partikelgrößen um 200 nm. Wichtigen Einfluß auf die Partikelgröße haben (59):

- Art des Lösungsmittel(gemisches)
- Viskosität der Polymerlösung
- Art und Konzentration der Emulgatoren.

Mit der Pseudolatexherstellung von Cellulosederivaten befaßt sich ausführlich ORTEGA (147).

b) Selbstemulgierung des Polymeren durch chemischen Einbau hydrophiler Gruppen.

Dieses Verfahren hat folgende Vorteile: Verzicht auf Emulgator, Erhalt vergleichsweise kleiner Latexteilchen, hohe Dipersionsstabilität. Nachteilig ist die Empfindlichkeit der Filme gegenüber Wasser bzw. Feuchtigkeit (62).

c) Emulgierung unter Phasenumkehr

Aus einem Gemisch von Polymer, langkettiger Fettsäure und Alkalilösung erhält man eine Emulsion vom Typ W/O, bei weiterer Wasserzugabe unter Phasenumkehr eine des Typs O/W.

3.3. (Re)dispergierte Filmbildner

3.3.1. Dispergierte mikronisierte Filmbildner

Filmbildner auf Basis von mikronisierten bzw. suspendierten Polymeren (Hydroxypropylmethylcellulosephthalat HP 55F^{R} bzw. einem Copolymerisat aus Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester - Eudragit^{R} L 100) untersuchten HERSBERGER (71) sowie OSTERWALD und BAUER (148). Letztere be-

schreiben den Prozeß der Thermogelierung: Bei der Trocknung verdunstet Wasser bis die Löslichkeit des zugesetzten Weichmachers in Wasser unterschritten wird. Nach kurzzeitiger Bildung eines instabilen Dreiphasensystems (Wasser, Weichmachertröpfchen, Polymerpartikel) diffundiert der Weichmacher verstärkt in den Polymer ein und senkt dessen Filmbildungstemperatur, so daß die einzelnen Partikel zusammenfließen können; die Filmbildung läuft bei Einsatz höherer Trocknungstemperaturen oder Weichmachermengen beschleunigt und vollständig ab.
Folgende Voraussetzungen für die Dispersion müssen erfüllt sein

- mikronisierter Filmbildner (Durchmesser < 60 µm)
- geringe Sedimentations- bzw. Flotationsneigung
- ausreichende Hydrophilie des Weichmachers

Nachteilig sind bei derartigen Dispersionen die nicht zu verhindernde Sedimentation und die erforderliche größere Schichtdicke der resultierenden Filme.

3.3.2. Redispergierte sprüh- bzw. gefriergetrocknete Latexdispersionen

Um die Vorzüge von Latexdispersionen mit denjenigen pulverförmiger Ausgangsstoffe (geringe Transportkosten, hohe Lagerstabilität) zu kombinieren, ist es nötig, die Agglomerate der je nach T_g des Polymeren sprüh- bzw. gefriergetrockneten Latex in Wasser so "zu dispergieren", daß die Korngrößenverteilung in etwa derjenigen der Urdispersion gleichkommt. Neben entsprechenden Präparaten zur Herstellung magensaftresistenter Überzüge (107, 137) ist seit neuestem ein Verfahren zur Anfertigung einer redispergierten Latex aus quartärem PMMA (Eudragit^R RS/RL 100) zur Anwendung bei Depotarzneiformen bekannt (108).

4. Mechanismus der Filmbildung aus wäßrigen Dispersionen

Die Filmbildung aus Latices ist unter dem Aspekt der Wasserverdunstung und der Koaleszens zu betrachten: Aus einem anfangs noch flüssigem Latexfilm entsteht unter Abdunsten des Wassers ein trockener Film mit einer Restfeuchte. Beide Vorgänge, Verdunstung des Dispersionsmittels Wasser und Koaleszens der Latexteilchen, laufen im Endstadium der Filmbildung parallel. Es ist von enormer Wichtigkeit für die Eigenschaften des Filmes, wie er sich aufbaut, durch welche Kräfte die ursprünglich getrennten Latexpartikel in Kontakt kommen und welche Einflußgrößen maßgebend für eine Verfilmung sind. Mehr oder weniger kompatible Additive wie Weichmacher und Tenside in der Dispersion bzw. im Film erschweren die Klärung des Filmbildungsmechanismus. Eine Vielzahl von Veröffentlichungen beschäftigen sich mit dem Filmbildevorgang - Zusammenfassungen: s. (18, 19, 85, 190). An dieser Stelle werden nur die wichtigsten Theorien stichwortartig vorgestellt.

4.1. Wasserverdunstung aus Latexfilmen

Die meisten Autoren (157a, 197, 199) unterteilen den Gesamtprozeß der Wasserverdunstung entsprechend der Kurvenverläufe in Trocknungsdiagrammen in drei Abschnitte. Nach VANDERHOFF und Mitarbeitern (197) können unterschieden werden

- ein erstes Stadium mit konstanter Trocknungsrate bis zu 60 - 75% Polymergehalt (etwa dichteste Kugelpackung); sie entspricht ungefähr der Verdunstungsrate von reinem Wasser.
- ein Zwischenstadium mit starker Verringerung der Verdunstungsrate (10 - 20 mal kleiner) infolge der verkleinerten Grenzfläche Wasser/Luft (Verdunstung durch Kapillaren)

- das letzte Stadium wird durch einen extrem langsamen Verdunstungsprozeß gekennzeichnet. Im ersten Teil dieses Stadiums scheint die Wasserverdunstung noch vorwiegend durch kleine Kapillaren zu erfolgen, während im zweiten Teil die Diffusion durch das Polymer der bestimmende Mechanismus ist (157a).

Eine terminale Diffusionsphase finden auch THIEMANN (190) und SULLIVAN (189). Letzterer weist darauf hin, daß trotz eines Emulgatornetzwerkes der Wasserverlust von der Diffusion durch das Polymer kontrolliert ist. Allein HANSEN (67) schließt, daß die Verdunstung flüchtiger Materialien aus Latexfilmen nicht durch den Diffusionswiderstand des Polymers insgesamt, sondern durch einen Oberflächenwiderstand beschränkt wird.
VANDERHOFF (197) korreliert die Verdunstungsphasen mit der Filmbildung: Während der ersten Phase unterliegen die Latexpartikel der Brownschen Bewegung; diese Phase endet, wenn die Bewegungsmöglichkeit der Partikel durch deren hohe Konzentration stark eingeschränkt ist. In der zweiten Phase kommen die Partikel in engen Kontakt, werden verformt, koaleszieren und bilden einen kontinuierlichen Film. Im letzten Schritt wird der Film vom restlichen Wasser befreit. Diese Einteilung entspricht in etwa derjenigen von THIEMANN (190):

- Mobile Phase
- Anlagerungsphase
- Verformungsphase
- Filmwachstumsphase.

4.2. Koaleszens

4.2.1. Mechanismus

Über die Vorgänge in der Endphase der Filmtrocknung, die wirksamen Kräften und über den letztendlichen Verschmel-

zungsgrad der Latexteilchen existieren differierende Ansichten:

- Entsprechend dem Trockensinterungsmechanismus nach DILLON (36) fließen die Latexpartikel nach Abdunsten des Dispersionsmittels aufgrund der Oberflächenspannung Polymer/Luft zusammen. MAHR (133) zeigt mit Versuchen an lyophilisierten Latexsystemen, daß eine Filmbildung in Abwesenheit von Wasser stattfindet (Abb. 1, oben).
- Kapillarkräfte sollen, folgt man der Theorie von BROWN (28), die Koaleszens bewirken. Sie dominieren nach Ansicht von THIEMANN (190) im speziellen Falle tensidstabilisierter Latices (Abb. 1, unten).
- Entsprechend dem Naßsinterungsmechanismus nach VANDERHOFF (195) entstehen die koaleszensinduzierenden Kräfte zunächst aus der Oberflächenspannung Wasser/Luft (Kapillarkräfte) bis ein Kontakt zwischen zwei Latexteilchen zustande gekommen ist; hiernach bewirkt die Grenzflächenspannung Polymer/Wasser stärkeres Zusammenfließen (Abb. 1, Mitte).
- Nach SHEETZ (178) soll die Wasserdiffusion durch die Polymerpartikel eine wichtige Rolle spielen; die Wasserverdunstung bewirkt die "nützliche Arbeit" für die Koaleszens. Kapillarität und Naßsinterung sind nur für die erste Hälfte der Filmbildung von Wichtigkeit.
- Um einen einheitlichen, stabilen Film zu erhalten, ist es gemäß VOYUTZKII (199) nötig, daß Polymerkettensegmente von einem Teilchen zum anderen diffundieren (Autohäsion der Polymerpartikel). Dieser Theorie stimmen auch SCHULLER (172) und THIEMANN (190) zu.

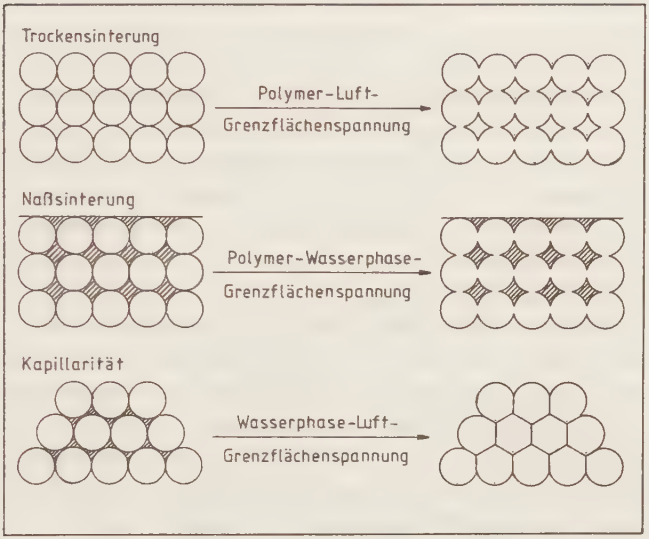


Abb. 1: Mechanismen der Partikeldeformation nach (85)

Mit der Trocknungstemperatur als wohl wichtigster Einflußgröße beschäftigt sich BERTHA (17): Im allgemeinen muß, unabhängig davon, welche Kraft schlußendlich für die Koaleszenz verantwortlich ist, die Glasübergangstemperatur überschritten werden, was Analysen von VANDERHOFF (196) unterstützen. Unter extremen Bedingungen bei Temperaturschaukelversuchen interpenetrieren Polymerpartikel auch unterhalb der T_g (11). Mindestfilmbildungstemperaturen, die unterhalb der T_g liegen, beschreibt HOY (77).

Als Einflußparameter von enormer Bedeutung für die Koaleszens sind der Weichmacher- und der Tensidgehalt der Latexdispersion einzustufen. Entscheidend ist die möglichst homogene Weichmachereinlagerung im Polymeren noch in der flüssigen Dispersion.

MORTON, KAIZERMAN, ALTIER (140) und UGELSTAD (193) diskutieren die Quellung von Latexpartikeln durch organische Lösungsmittel. MORTON zeigt, daß die Lösungsmittelaufnahme von der Partikelgröße (direkte Funktion) und der Grenzflächenenergie zwischen den gequollenen Latexteilchen und Wasser (inverse Funktion) abhängt; z.B. bedeutet ein "besseres" Lösungsmittel (kleines χ) nicht unbedingt eine stärkere Quellung, da es eine höhere Grenzflächenenergie zur wäßrigen Phase aufweisen kann. Das Molekulargewicht des Polymeren hat keinen Einfluß. Das Quellungsgleichgewicht stellt sich sehr schnell ein (z.B. Polystyrollatex/Toluol in 30 min). Eine Sättigung der Partikeloberfläche mit grenzflächenaktiven Substanzen erhöht dabei die Quellung um mehr als das Doppelte.
Die Einwanderung der schlecht wasserlöslichen Weichmacher erweist sich als Folge der Weichmacherdiffusion, ausgehend von den emulgierten Weichmachertröpfchen zu den Latexteilchen (37); die fortschreitende Quellung der Polymerpartikel (nach nullter Ordnung bzw. $\sqrt{t}$ - Kinetik) ist der limitierende Faktor und nicht die Diffusionsgeschwindigkeit des Weichmachers aus emulgierten Tröpfchen durch das Wasser. Der Prozeß kann innerhalb weniger Minuten ablaufen, so daß in diesem Falle sofort nach Weichmacherzugabe zur Dispersion ein kontinuierlicher Film zu erhalten ist; bei langsamerer Quellung werden bis zu 48 Stunden für das homogene Eindringen benötigt. Der Einwanderungsprozeß läßt sich durch Temperaturerhöhung, Weichmacherzumischung in Form einer Emulsion oder Zugabe von zusätzlichen Lösungsmitteln beschleunigen. BINDSCHAEDLER et al. (20) charakterisiern ein System, in dem der Weichmacher eine gewisse Löslichkeit besitzt, und entwickeln ein physikalisch-mathematisches Modell.

4.2.2. Verbleib der Tenside

Gemäß WHEELER - zitiert in (22) - können nach der Filmbildung Tenside an der Grenzfläche zwischen den Polymerteilchen verbleiben, in die Polymerteilchen einwandern oder sich in Form kleiner Inseln im Film abscheiden. VOYUTZKII (199) sieht den Film als zwei interpenetrierende Netzwerke von Polymer und Emulgator, wobei die Emulgatormoleküle sich vom Polymeren, in dem sie gelöst vorlagen, abtrennen müssen, damit an diesen frei gewordenen Plätzen "Polymerkontaktstellen" entstehen. Nach BRADFORD und VANDERHOFF (24, 196) wird ein mit dem Polymeren inkompatibler Emulgator mit fortschreitender Lagerzeit der Filme - z.B. 2 Wochen - an die Oberfläche durch winzige Kapillaren ausgeschwitzt, so daß die Polymerteilchen intensiver koaleszieren können; je höher der Tensidgehalt im Film, um so mehr Zeit benötigt dieser Prozeß. Kompatible Tenside dagegen sind fähig, sich im Polymer zu lösen und lassen dann weichmacherähnliche Eigenschaften erwarten. Versuche von BONDY und COLEMAN (22) bestätigen den Prozeß des Ausschwitzens. Nach neueren Arbeiten werden niedermolekularer Tenside bereits während der Filmkoaleszens (Eudragit^{R} L 30D) ausgeschwitzt (131) oder lagern sich zumindest partiell in der Grenzfläche zwischen den Polymerpartikeln (redispergiertes Eudragit^{R} L 100) an (137). BINDSCHAEDLER (18) entwickelt ein Modell, in dem der Emulgator in den oberen Filmschichten als Pseudophase in kleinen Inseln akkumuliert, die vom Polymeren (Celluloseacetat) umschlossen werden. Zugesetzter Weichmacher reichert sich auf der "gegenüberliegenden" Filmseite an; Voraussetzung ist ein gewisses Lösungsvermögen des Weichmachers für das Tensid. Der Autor erachtet für die Art der Emulgatoreinlagerung als wichtig

- die Emulgatorkonsistenz bei der Filmherstellungstemperatur (flüssig, wachsartig oder fest),
- die zugesetzte Menge Weichmacher und seine Kompa-

tibilität mit dem Tensid,
- Herstellungsweise und -bedingungen für die Filme,
- Wechselwirkungen Tensid/Polymer.

Selbst unter der Annahme einer homogenen Weichmacherverteilung im Film ist zumindest bei emulgatorhaltigen Dispersionen davon auszugehen, daß die Teilchen ihre Individualität behalten (172) und Grenzschichten bestehen bleiben (38); selbst in emulgatorfreien Filmen von Homopolymeren, weit oberhalb ihrer T_g getrocknet, ist die Filmstruktur noch deutlich zu erkennen (38). Nach BRADFORD und VANDERHOFF, CARRINGTON (24, 197) sollen dagegen mit Ablauf der sogenannten "further gradual coalescence" innerhalb eines Zeitraumes von 14 Tagen (Lagertemperatur > T_g) die Latexpartikelkonturen bei gleichzeitiger Verbesserung der physikalischen Filmeigenschaften verschwunden sein. Das Erreichen eines Gleichgewichtszustandes von Aquacoatfilmen innerhalb 25 bis 30 Tage nach ihrer Herstellung wird bei KOLBE und LIST (94) beschrieben.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß die Filmbildung aus Latexdispersionen einem sehr komplizierten, noch nicht völlig aufgeklärten Mechanismus unterliegt, der in hohem Maße sowohl von der Menge und Art der interagierenden Stoffe (Polymer, Weichmacher, Emulgatoren) als auch von den Bedingungen der Filmherstellung abhängig ist.

5. Kennzahlen zur Filmbildung

Zur Charakterisierung der Filmbildung und der resultierenden Filme sind geeignete Meßgrößen und zu deren Erfassung wiederum Meßverfahren notwendig. Wegen der Vielzahl ausführlicher Übersichten (46, 54, 100, 177) wird sich auf die Beschreibung der am häufigsten Anwendung findenden Methoden beschränkt.

5.1. Glasübergangstemperatur T_g

Von der Glasübergangstemperatur an ist es Polymersegmenten, die im glasartigen Zustand annähernd unbeweglich sind, möglich, sich gegeneinander zu verschieben (Übergang zum viskoelastischen Verhalten des Körpers). Die T_g gilt als "Phasenübergang 2. Ordnung", da mit der Temperatur keine sprunghafte Änderung thermodynamischer Größen (z.B. der Enthalpie) oder physikalisch-chemischer Eigenschaften erfolgt, sondern eine Diskontinuität der 1. Ableitung dieser Größen nach der Temperatur (95). Manche Autoren (46) bezeichnen den Glasübergang als eine nichtthermodynamische Umwandlung, da sich kein echtes Gleichgewicht ausbildet und die T_g methodenabhängig ist. Da sich die Eigenschaften von Polymeren an der T_g in gravierender Weise ändern können, stellt die Messung der T_g die geeignetste Methode zu ihrer Charakterisierung dar. Die T_g ist abhängig von:

a) Polymerstruktur und Molekulargewicht

Neben der Konformation und dem Vernetzungsgrad beeinflußt auch das Molekulargewicht die T_g. Steigendes Molekulargewicht bedingt höhere T_g-Werte.

b) Kristallinitätsgrad

Weil sich die T_g nur auf die amorphen Bereiche eines Polymeren bezieht, sollte sich sein Kristallinitätsgrad nicht auf die T_g auswirken. Trotzdem wird häufig mit wachsendem Kristallinitätsgrad ein T_g-Anstieg gefunden (54, 130, 144).

c) Meßmethode, thermische Vorgeschichte

Zu unterscheiden sind statische und dynamische Meßmethoden der T_g; eine Umrechnung der Werte ist möglich (46). Als wichtigste statische Meßverfahren sind die Differential scanning calorimetry (DSC), die Differential-Thermoanalyse (DTA), die Thermomechanische Analyse (TMA) und optische Verfahren (z.B. IR-Messungen), als meist verwendetes dynamisches Meßverfahren die Torsionsschwingungs-

messung zu nennen. Es finden außerdem andere Methoden Anwendung mit entsprechenden Bezeichnungen für die Temperatur der Eigenschaftsänderung: Softening Point, Minimum-Film-Formation Temperatùre, brittle temperature, Mindest-Filmbildetemperatur und Weißpunkt nach DIN 53787. Diese Maßzahlen liegen zwar in dem Bereich des T_g-Wertes, müssen aber nicht exakt übereinstimmen. Der thermischen Vorgeschichte der Meßprobe wird häufig zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt, obwohl gerade die Auswahl der Aufheizraten bzw. die Probenvortemperung die Meßergebnisse mitbestimmen.

d) Weichmacherzusatz

Die T_g ist ein gutes Maß, um die Wirkung von Additiven auf den Glasübergang zu zeigen (34, 134, 159, 167). Es existieren zahlreiche Versuche, an Hand von Gleichungen T_g-Werte sowohl einer Polymer/Weichmachermischung - KELLEY und BUECHE (89), MOELTER und SCHWEIZER (139), FOX (zitiert in (150)) - als auch von Polymermischungen - COUCHMAN (zitiert in (144)) zu berechnen; allerdings weichen diese Werte doch oft in gravierender Weise von den experimentellen Werten ab (144, 159, 167).

5.2. Mindest-Filmbildetemperatur MFT

Die Filmbildung wäßriger Kunststoffdispersionen wird nach DIN 53787 "Bestimmung der Mindest-Filmbildetemperatur (MFT) und des Weißpunktes (WP)" auf einem Metallblock, der einen möglichst gleichmäßigen Temperaturgradienten aufweist, geprüft. Dabei ist "diejenige Grenztemperatur, oberhalb der eine Kunststoffdispersion beim Trocknen unter festgelegten Bedingungen einen rißfreien Film bildet" als MFT und diejenige, bei der gerade noch kein Film entsteht, sondern die Dispersion zu einer weißen Schicht auftrocknet, als WP definiert. Somit liegt der WP "häufig einige Grade unterhalb der MFT". Um Mißverständnisse zu vermeiden, wird im

folgenden die Abkürzung MFT nur für die entsprechende Temperatur nach DIN verwendet.

IV. Permeabilität von weichmacherhaltigen Filmen

Die Vielzahl von Einflußparametern wie Temperatur, Herstellungstechnologie und Polymerstruktur (Kristallinitätsgrad, Molekulargewicht, T_g) machen Vorhersagen über die Permeabilität von Filmen sehr schwierig. Interpretationsprobleme resultieren zusätzlich, wenn Additive beigefügt und wäßrige Dispersionen an Stelle von organischen Lösungen als Ausgangsmaterial zur Filmbildung verwendet werden.

1. Filmstruktur und Transportmechanismus

Nach PEPPAS und SEGOT-CHICQ (153) lassen sich Filme entsprechend ihrer Struktur in drei Gruppen einteilen: Bei makroporösen Membranen, mit einem Porenradius zwischen 100 - 1000 nm unterliegt der Stofftransport vor allem einem Konvektionsmechanismus - "Bulk flow, Poisseuillescher Flux" - (53, 207). In mikroporösen Membranen, deren Porendurchmesser zwischen 10 und 50 nm liegt, vollzieht sich der Großteil des Transportes durch Diffusion in den Poren - "Molecular flow". Dabei kann es bereits zu Wechselwirkungen des Permeanden mit dem Polymer kommen. Die Arzneistoffpermeation durch makro- und mikroporöse Membranen wird gekennzeichnet durch deren Porosität ε und Tortuosität τ . Unporöse Membranen werden von Filmen (meist im kautschukelastischen Zustand) mit "Molekularporen" repräsentiert (Durchmesser bis zu 10 nm), die aus den Zwischenräumen innerhalb der Polymerketten bestehen. Hier ist nur die Diffusion einzelner Moleküle durch das Polymer möglich, wobei die Verteilung in das lipophile

Polymer eine wichtige Rolle spielt - "Molecular flow" mit Verteilung, Ficksche Diffusion - (120, 128-130).
Gelegentlich finden sich auch Polymere als Membranbildner, die beim Kontakt mit Wasser stark quellen bzw. ein Gel bilden (18).
Sinnvoll erscheint neben dieser Einteilung nach dem Porendurchmesser und den Diffusionswegen eine Unterscheidung in homogene und heterogene Filme. In homogenen Filmen darf es - folgt man YASUDA und LAMAZE (207) - zwischen Polymer und Nichtpolymer zu keiner Phasentrennung kommen, die zur Bildung von Poren oder Kanälen Anlaß geben können. Auf Molekularebene dagegen sind alle Filme durch fluktuierende Filmbestandteile (Polymerketten, Weichmacher) von "heterogener" Natur. Charakteristisch für das "Porenmodell" im Sinne heterogener Membranen sind fixierte, statische Poren - im Gegensatz zu den "freien Volumina" homogener Membranen.

2. Weichmachereinfluß

Der Einfluß von Weichmachern auf die Arzneistoffpermeation bzw. deren Mechanismus wird unterschiedlich diskutiert. Ein Grund dafür scheint neben der Verwendung verschiedener Filmbildner und Weichmacher insbesondere die unterschiedlichen Herstellungsarten der Filme bzw. Überzüge zu sein.
Eine Reihe von Autoren (41, 84, 171) betrachten Ethylcellulosemembranen als lipophile Verteilungsbarrieren, selbst bei Einsatz hydrophiler Weichmacher wie Polyethylenglycol. Die Permeabilitätssteigerung wird auf eine "Reduktion der effektiven Filmdicke" durch Substitution des Polymeren mit PEG bzw. auf die Erhöhung des VK zurückgeführt (41, 84). Dagegen konnten in mehreren Arbeiten von LIPPOLD und Mitarbeitern (123, 124, 126) bzw. MALMQVIST und LANDQVIST (132) nachgewiesen werden, daß der Arzneistoff in

wassergefüllten Poren die Membran passiert, wenn sie hydrophile eluierbare Zuschlagsstoffe enthält.
Besonders interessant ist der Einfluß lipophiler Weichmacher. Von einer geringeren bzw. nicht eindeutig veränderten Arzneistoffpermeabilität wird berichtet (70, 85, 168, 183).
Dagegen gehen andere Autoren (10, 31, 97) von einer erhöhten Wasserdampf- bzw. Wasserpermeabilität plastifizierter Filme aus, welche sich in den Untersuchungen von SCIARRA, PATEL (173) und LACHMANN, DRUBULIS (99) erst nach einem Minimum einstellt.
Über die Weichmacherwirkung in Filmen aus wäßrigen Dispersionen können nur wenige Quellen angeführt werden. BINDSCHAEDLER, GURNY und DOELKER (18, 21) diskutieren die Wasserpermeabilität plastifizierter Celluloseacetatfilme in Abhängigkeit von ihrem Weichmachergehalt. Wasserlösliche Weichmacher werden bei Wässerung der Filme durch Wassermoleküle ersetzt, so daß mit steigendendem Weichmachergehalt im Film seine Permeabilität zunimmt.
Das Herauslösen von Weichmachern aus Aquacoatfilmen führt jedoch zu deren Verhärtung und Brüchigkeit (155); dies kann durch eine Mischung lipophiler und hydrophiler Weichmacher verhindert werden. Eine Erhöhung des hydrophilen Weichmacheranteils ist nicht geeignet, die Arzneistoffpermeabilität überzogener Wirkstoffpellets zu steigern; sie verringert sich, was auf eine vollständigere Verfilmung zurückgeführt wird. In einer weiteren Arbeit mit Aquacoat als Filmbildner (58) lassen sich durch Anheben des Weichmacherzusatzes (Dibutylsebacat, Triethylcitrat) von 24 auf 40% (bezogen auf EC) sowohl eine Verzögerung als auch eine Linearisierung der Arzneistofffreisetzung aus Mikrokapseln erhalten; eine Erhöhung der Trocknungstemperatur von 45 auf 65°C zeigt einen retardierenden Effekt bei Triethylcitrat, während mit Dibutylsebacat als Weichmacher die Freisetzung unwesentlich langsamer erfolgt.

Laut Herstellerangaben ist bei steigendem Di-

butylsebacatgehalt mit geringeren Arzneistofffreigaberaten zu rechnen; maßgeblich für die Freisetzung soll die Diffusion (Verteilungsmechanismus) des gelösten Arzneistoffmoleküls durch den hydratisierten Ethylcellulosefilm sein. Die Diffusion durch Poren mag einen Anteil an der Freigabe haben, es kann aber keine Korrelation zwischen Freigaberaten und Porosität gefunden werden (6).
Ausgehend von den oben zitierten Ergebnissen mit plastifizierten Filmen, sind, setzt man vollständige Filmbildung voraus (keine Rißbildung oder Bruchstellen aufgrund zu spröder Filme), drei Wege der Arzneistofffreisetzung zu diskutieren, welche unter Umständen nebeneinander vorkommen.

- Der Film stellt eine lipophile Diffusionsbarriere dar; die Arzneistofffreigabe wird durch die Konzentration an undissoziiertem Wirkstoff begrenzt. Der Weichmachereinfluß bestünde in einer Veränderung des VK sowie des Diffusionswiderstandes.

- Hydrophiler Weichmacher löst sich zu Beginn der Freisetzung heraus und hinterläßt "Poren". Je nach Art der Weichmachereinlagerung im Film entstehen Mikro- bzw. Makroporen, die für dissoziierten und undissoziierten Arzneistoff permeabel sind.

- Zugesetzter Weichmacher ermöglicht durch die Auflockerung der Struktur der Polymeren, daß diese, eine gewisse Hydrophilie wie im Falle der Ethylcellulose vorausgesetzt, vermehrt Wasser aufnehmen; damit steigt die Filmpermeabilität für dissoziierten und undissoziierten Arzneistoff. Bedingung für eine konstante Freisetzung wäre ein Verbleib des Weichmachers im Film während dieses Vorganges.

3. Permeation durch die Wasserphase

YASUDA (204, 205, 207) erklärt die Permeation hydrophiler Substanzen (NaCl, Kreatinin, Harnstoff) durch hydratisierte Hydrogelmembranen mit Hilfe des "freien Volumen"-Modells. Er setzt allerdings voraus, daß

- sich die Membranen in einem homogen gequollenen Zustand befinden
- die gelöste Substanz ausschließlich durch die wäßrige Phase permeiert und keine spezifischen Interaktionen mit den Membranmolekülen eingeht.

Der Permeabilitätskoeffizient P, Produkt aus dem Diffusionskoeffizienten in der Membran D und dem Verteilungskoeffizienten VK, nimmt mit steigendem Wassergehalt der Membranen zu. Der Verteilungskoeffizient entspricht dem Hydratationsgrad H im Falle hoher H-Werte, differiert aber von H mit sinkendem Wassergehalt (signifikant kleinere Werte). In Bereichen mit niedrigem Hydratationsgrad ($H < 0,2$) wirkt sich ein angewendeter hydraulischer Druck auf die Wasserpermeation nicht aus - reiner "Molecular flow" -, bei steigendem Hydratationsgrad kann der Anteil des "Bulk flow" stark anwachsen (206).
Diese Vorstellungen bilden die Grundlage zu Untersuchungen von ZENTNER, KIM und Mitarbeitern (91, 210, 211) bzw. KUNZE und Mitarbeitern (78). Sie unterscheiden in Abhängigkeit von der "Verfügbarkeit" des Wassers zwei Bereiche mit differierenden Permeabilitätseigenschaften. Wasser ist - entsprechend einer Arbeit von JHON und ANDRADE (80) - in mindestens drei verschiedenen Zuständen in vielen "Hydrogelsystemen" anzutreffen, nämlich Hydratwasser, welches starke Bindungen zum Polymeren eingeht, Interfacialwasser mit einer gewissen Ordnung und "normales" oder "bulk-like" Wasser. Eine ähnliche Unterteilung macht YORK (208) in "tightly-bound", "moderatly-bound" und "free water". Die beiden letzteren Wasserarten sind im Polymeren leicht austauschbar. Gemäß diesen Wasserzuständen

können zwei unterschiedliche Bereiche beschrieben werden (91, 211).

- Bereich A setzt sich aus den Polymerketten - durch hydrophobe Wechselwirkungen in Verbindung stehend - dem Hydratwasser und Interfacialwasser zusammen. Der Arzneistoff diffundiert durch die Polymerketten bzw. die strukturierte Wasserphase oder durch beide; vorher hat er sich in diese Phase zu verteilen.

- Bereich B besteht aus "bulk-like" Wasser; der Arzneistoffdurchtritt erfolgt über den Mechanismus der "fluktuierenden Poren" mit einem VK = 1 für diesen Bereich.

Hydrophilen Molekülen (Lactose, Saccharose, Glucose) ist es nahezu unmöglich, durch Gebiete mit der Anordnung A zu penetrieren. Hydrophobe Moleküle (Steroide) permeieren je nach Verknüpfungsgrad des Polymeren - und damit seiner Wasserordnung - entweder vermehrt durch Bereiche B (geringer Verknüpfungsgrad) oder Bereiche A (höherer Verknüpfungsgrad). Die Gesamtpermeabilität eines Films setzt sich für Moleküle mit einem VK > 1 aus der Permeabilität der beiden Bereiche zusammen. Ein entsprechender Arzneistoff verteilt sich zwar gemäß seines VK in den Bereich A des Films hinein, die Diffusion erfolgt aber hauptsächlich durch "fluktuierende" Poren der Bereiche B, falls "bulk-like" Wasser zur Verfügung steht. Die effektiven Diffusionskoeffizienten solcher Wirkstoffe, berechnet nach D = P/VK, sind niedriger als diejenigen hydrophiler Substanzen.

4. Zusätzliche Einflußgrößen

Die im letzten Kapitel beschriebenen Abhängigkeiten der Arzneistoffdiffusion durch wasserhaltige Membranen basieren auf der Annahme der Filmhomogenität. Heterogenitäten, die bei Filmen aus wäßrigen Dispersionen vor allem durch nicht kompatiblen Emulgator hervorgerufen werden dürften

(s. III.4.2.2.), können unter Umständen die Filmpermeabilität enorm beeinflussen. Als Hinweis auf Heterogenitäten größer 100 nm gilt opakes bis weißes Aussehen der Filme bei Wässerung (27, 38). DISTLER, KANIG (38) und MAYER (137) argumentieren, daß Wasser entlang den Emulgatorschichten, die sich zwischen den Latexteilchen befinden, durch den Film diffundiert. Überzüge, hergestellt aus Dispersionen mit höherem Tensidgehalt, erfordern größere Schichtdicken, um gleiche Permeabilitätseigenschaften zu erreichen wie solche Filme, die aus Dispersionen mit geringerem Emulgatoranteil stammen.
In ähnlicher Weise diffundiert Wasser durch Membranen, in denen die Teilchen noch nicht vollständig koalesziert sind, entlang dem hydrophilen Emulgatornetzwerk (197). Mit Fortschreiten der Koaleszens und des Emulgatorausschwitzens nimmt die Wasserpermeabilität bis zu einem konstanten Wert ab. Vorheriges "Auswaschen" des Emulgators aus den Filmen bedingt ebenfalls eine Permeabilitätssenkung; diese wird allerdings nicht bei Filmen, die vorher nicht eluiert wurden, beobachtet. YASUDA und STANNETT (203) erhalten durch Einbau eines hydrophilen Emulgators zwar eine höhere Wasserdampfsorption (Filme bleiben klar!), aber die Permeabilitätskonstante verändert sich nicht. Die Autoren schließen auf eine Clusterbildung; diese Cluster binden zwar Wasser, beteiligen sich jedoch nicht am Diffusionsprozeß. SOUTHERN und THOMAS (180) vermuten hydrophile Verunreinigungen als Ursache der Bildung von Clustern in Elasten. Diese sollen den Diffusionskoeffizienten senken.

C) UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

I. Charakterisierung der Ethylcellulose, der Ethylcellulosedispersion Aquacoat und der Weichmacher

Sowohl für das Verständnis der Filmbildung als auch für notwendige Eingangskontrollen der Ausgangsmaterialien ist das Wissen über deren Zusammensetzung und Eigenschaften eine essentielle Voraussetzung. Daher sollen im folgenden Filmbildner, Hilfsstoffe und das Mehrkomponentensystem Aquacoat näher charakterisiert werden.

1. Ethylcellulose

Das Grundgerüst des Polymeren Ethylcellulose besteht aus Cellulose, deren Hydroxylgruppen zum Teil frei zum Teil mit Ethylgruppen veräthert vorliegen (Abb. 2). Das Maß

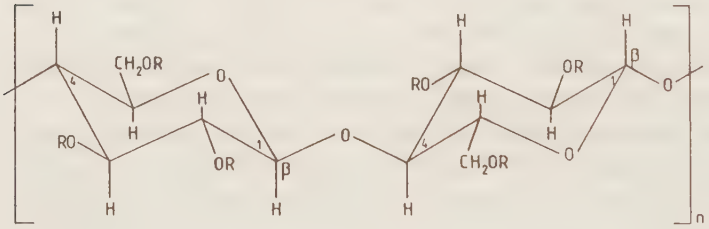


Abb. 2: Ethylcellulose

der Substitution pro Struktureinheit stellt der durchschnittliche Substitutionsgrad (DS) dar, welcher maximal 3 betragen kann. Dieser wiederum entspricht einem Ethoxylgehalt von 54,9% (G/G) (2). Industriell verwendete Ethyl-

cellulose besitzt einen DS zwischen 2,2 und 2,6 (165) mit einem Ethoxylgehalt zwischen 44 und 51%. Nach Untersuchungen mittels DSC/DTA (170) bzw. Röntgendiffraktometer (65) soll Ethylcellulose amorph vorliegen; dagegen wird in einer anderen Arbeit ein Kristallinitätsgrad zwischen 20 und 40% (Röntgendiffraktometer) vermutet (44).
Die große Variationsbreite der Glasübergangstemperaturen aus der Literatur zwischen 129 und 149°C (47, 134, 170) erklärt sich, wie schon in B.III.5.1. erwähnt, durch deren Abhängigkeit von Probenvorbereitung und Meßverfahren.

Ethylcellulose ist in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich, in Wasser dagegen nicht, resistent gegen alkalische, nicht aber gegenüber sauren Lösungen. Für alle Untersuchungen wird die Ethylcellulose Ethocel^{R} STD 10 IND (EC) der Fa. Dow Chemical verwendet. Deren Kenndaten sind Tab. 1 zu entnehmen.

Tab. 1: Physikalische Kenndaten der Ethylcellulose Ethocel^{R} STD 10 IND

Dichte	1,13 g/cm^3 (49)
Korngröße	88 % < 0,5 mm
Ethoxylgehalt	48,0 - 49,5 % (49)
DS	ca. 2,5 (202)
durchschn. Molekulargewicht M_n	ca. 22000 (202)
Viskosität	9 - 11 mPa·s[1)] (49)
δ	21,1 MPa^{0,5} (6)
T_g	128 °C
Erweichungsbereich	160 - 165 °C
Zersetzungsbereich	180 - 200 °C

1) 5% Lösung, 80 Teile Toluol / 20 Teile Ethanol, Ubbelohde, 25 °C

Sie dient zu Vergleichsuntersuchungen und entspricht im wesentlichen der im Aquacoat eingesetzten. Der Unterschied zur Angabe in der Firmenbroschüre Aquacoat (6) - durchschnittliches Molekulargewicht ca. 100000 - erklärt sich aus der Differenz zwischen dem Zahlenmittel (M_n: ca. 20000) und dem Massenmittelwert (M_w: ca. 80000) (109) des Molekulargewichtes.

2. Ethylcellulosedispersion Aquacoat

2.1. Zusammensetzung

In der Pseudolatex Aquacoat liegen, bedingt durch die Herstellung neben dem Filmbildner EC die Emulgatoren bzw. Stabilisatoren Natriumlaurylsulfat (NaL) und Cetylalkohol (CA) und als Entschäumer Dimethylpolysiloxan (DMPS) vor. Der Partikelgrößenbereich beträgt 0,1 - 0,3 µm (6). Laut Hersteller enthält Aquacoat: EC = 24,5 - 29,5% , CA = 1,7 - 3,3% und NaL = 0,9 - 1,7% ; DMPS bleibt unberücksichtigt (geringe Mengen). Der Feststoffgehalt der Dispersion (FG) liegt in den Grenzen von 29 - 32%. Eine Überprüfung der Werte der Analysenzertifikate (Tab. 2) ergibt für drei

Tab. 2: Feststoffgehalt von Aquacoat

Charge	Feststoffgehalt (%)		
	Herst. Angabe	Überprüfung nach Herstellermeth.	DIN 53189
J 2251	31,2	n.u.*	30,6
J 3213	30,4	30,7	30,2
J 3423	30,5	30,8	29,8

* n.u. = nicht untersucht

verschiedene Chargen eine zufriedenstellende Übereinstimmung. Bei allen folgenden Berechnungen wird ein mittlerer FG von 30% zugrunde gelegt.
In Tab. 3 sind die genauen Herstellerangaben für die Einzelkomponenten der Charge J 3423 enthalten.

Tab. 3: Gewichtsprozente der Einzelbestandteile der Charge J 3423 laut Hersteller

	Zusammensetzung (%) in Aquacoat	FG
Ethylcellulose	26,3	87,7
Cetylalkohol	2,4	8,1
Natriumlauryl-sulfat	1,3	4,2

Zur Eingangskontrolle bietet sich neben der Ermittlung des FG die analytisch einfach zu bestimmende Menge an NaL an. Die Titration nach Carkhuff-Boyd ergibt einen NaL-Gehalt von 3,7% bezogen auf den mittleren Feststoffgehalt. Dies entspricht in etwa dem Analysenzertifikat von 4,2% (Tab. 3).
Eine Überprüfung der Firmenangaben bezüglich der relativen Dichte d_{25}^{25} = 1,03 erbringt einen gemessenen Wert von 1,030 (s = 0,003; n = 6).

2.2. Rheologisches Verhalten, Koagulationsbelastungstests

Mittels Rotationsviskosimeter aufgenommene Fließkurven ergeben ein leicht thixotropes Verhalten der ungescherten Dispersion, wohingegen die gescherten Dispersionen im untersuchten Bereich annähernd idealviskoses Fließen zei-

gen. Die Werte nach Scherung schwanken bei der Charge J 2251 zwischen 19 und 31 mPa·s (2 Lieferungen; Herstellerangaben: 44 mPa·s, Brookfield-Gerät). Da nach Firmenprospekt alle Viskositäten kleiner 150 mPa·s erlaubt sind, lassen sich rheologische Messungen nur im Falle detaillierter Spezifikationen sinnvoll zu Kontrollzwecken einsetzen.
Die Dispersion bleibt bei Belastung mit Flügelrührer (1500 min^{-1}), Ultra-Turrax und im Ultraschall bei Raumtemperatur stabil. Bei der letzten Methode koagulierte selbst die auf ca. 75°C aufgeheizte Dispersion nicht.

3. Weichmacher Dibutylsebacat, Diethylphthalat

3.1. Vorüberlegungen

Neben den in B.II.2.1. schon erwähnten Anforderungen in Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit mit EC sollten die ausgewählten Weichmacher noch weitere spezielle Eigenschaften besitzen

- hoher Siedepunkt
- minimale Wasserlöslichkeit.

Ein hoher Siedepunkt gewährleistet neben dem Verbleiben des Weichmachers im Film selbst bei erhöhter Trocknungstemperatur auch einen minimalen Verdampfungsverlust während des Lackauftrages in der Wirbelschicht. Eine sehr geringe Wasserlöslichkeit zusammen mit der EC-Verträglichkeit ist notwendig, damit bei der Arzneistofffreisetzung aus den Mikrokapseln der Weichmacher weitgehend im Film verbleibt. Die eingesetzten Weichmacher Dibutylsebacat (DBS) und Diethylphthalat (DEP) erfüllen in unterschiedlichem Maße diese Anforderungen.

3.2. Kenndaten

Neben den der Literatur entnommenen Daten (Tab. 4) charakterisieren weitergehende Untersuchungen die Weichmacher DBS und DEP bezüglich des Verhaltens gegenüber EC und des Verdampfungsverlustes der Weichmacher.

Tab. 4: Weichmachereigenschaften

	DBS	DEP
Molekulargewicht	314,5	222,2
Siedepunkt (°C)	345 (66)	298 (66)
Schmelzpunkt (°C)	-9,2 (185)	-0,3 (52)
	1 (138)	-3 (138)
Erstarrungspunkt (°C)	-4	-33 (25)
Glasübergangstemperatur (°C)	-108 (179)	-85 (158)
Dichte ($g \cdot cm^{-3}$)	0,9405 (66)	1,1175 (66)
Brechungsindex n_D^{20}	1,4413	1,5000 (66)
δ ($MPa^{0,5}$)	18,8 (165)	20,5 (165)
Löslichkeit bei 20°C (%)		
in Wasser	0,01 (165)	0,15 (165)
von Wasser in	0,2 (165)	0,7 (165)
von Ethylcellulose in	>10	>10
Flüchtigkeit ($mg \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1}$)		
bei 68°C	0,03	0,64
bei 85°C	0,07	n.u.
bei 105°C	0,58	2,77
bei 191°C	63 (165)	>500 (165)

Mit Sudan III angefärbte, in Wasser dispergierte DBS-Tröpfchen umhüllen eingebrachte EC-Pulverpartikel und quellen die EC an. Mikroskopische Beobachtungen zeigen, daß sich bei in DBS eingerührten EC-Pulverpartikeln (Korn-

größe < 100 µm) die kompakten Strukturen der EC durch Quellung auflockern und von den Randzonen aus Auflösung erfolgt. In Tab. 4 sind Befunde zur Löslichkeit angegeben. Beide Weichmacher lösen EC-Pulver in einer Konzentration größer 10% (G/G). Der Lösevorgang läuft in Etappen ab, d.h. zuerst entstehen aus den kompakten EC-Kornstrukturen gequollene gallertige Gebilde, die sich erst nach Stunden vollständig kolloidal auflösen. Die Bestimmung der Weichmacherflüchtigkeit bei verschiedenen Trocknungstemperaturen (Tab. 4) erlaubt den Rückschluß, daß auch bei hohen Nachtrocknungstemperaturen (85°C und 105°C) der Weichmacher im Film verbleibt wie der größte Wert von 2,77 $mg \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1}$ für DEP zeigt. Da hierbei der Weichmacher die Oberfläche gänzlich besetzt hat, sollte aus einem maximal 23,1% Weichmacher enthaltenden Mikrokapselfilm eher weniger DBS bzw. DEP verdunsten.
Ein Glasübergang bei -108,0°C von DBS wird von SOROKIN und Mitarbeitern (179) beschrieben, während KINJO und NAKAGAWA (92) nur den Schmelzpunkt identifizieren.

II. Voruntersuchungen mit weichmacherhaltigen Dispersionen

1. Weichmacherinvasion in die Pseudolatexpartikel

Für die Filmbildung aus wäßrigen Dispersionen wird den Vorgängen in der Dispersion nach Weichmacherzugabe bis zur Filmherstellung bis heute offensichtlich untergeordnete Bedeutung zugemessen. Untersuchungen bezüglich der Einflußnahme der Standzeit der Weichmacher enthaltenden Dispersion bis zur Weiterverarbeitung auf die Filmbildung sind jedenfalls nicht bekannt. Allein BINDSCHAEDLER (18) geht in aller Ausführlichkeit dem Prozeß der Weichmachereinwanderung in den Fimbildner nach, allerdings mit relativ gut wasserlöslichen Weichmachern (s. B.III.4.2.1.),

die in kurzen Zeitabschnitten in den Polymeren Celluloseacetat eindringen.

1.1. Einfluß des Mischvorganges

Nach Herstellerinformation soll die geeignete Zeit für Mischen von Weichmacher mit Aquacoat 30 Minuten betragen. Orientierende Einrührversuche für das spezifisch leichtere, mit Sudan III angefärbte DBS ergeben eine gute Durchmischung in der Dispersion, wenn ein möglichst großflächiger Rührer (z.B. Glasrührer mit einem Blatt) in Verbindung mit einem englumigen Gefäß benützt wird. Bei einer Rührgeschwindigkeit von 400 min^{-1} kommt es dabei noch nicht zum Einrühren von Luft. Durch längere Rührzeiten bis zu 1,5 Stunden kann in der Dispersion die Größe und Anzahl an Weichmachertröpfchen nicht gesenkt werden. Auch die mikroskopische Betrachtung jeweils frisch hergestellter Filme zeigt entsprechende Befunde.

1.2. Standzeiteinfluß

Der Prozeß der Quellung der Latexpartikel in der Dispersion durch einpenetrierenden Weichmacher kann sich je nach dessen physikalisch-chemischen Eigenschaften zwischen einigen Sekunden und mehreren Tagen erstrecken (19, 140).
Voruntersuchungen mit angefärbtem DBS lassen erkennen, daß dieses schon nach einem Tag Standzeit der Dispersion merklich in die EC-Partikel eingewandert ist. Aber erst nach einer Woche kann von einer "homogenen" Dispersion gesprochen werden, d.h. sowohl in der Dispersion als auch in den daraus hergestellten Filmen sind keine isolierten DBS-Tröpfchen mehr zu erkennen: Es hat sich das Verteilungsgleichgewicht eingestellt.

2. Spezifikation der weichmacherhaltigen Dispersion

Es ist an dieser Stelle notwendig, kurz die Zusammensetzung der sprühfertigen Dispersionen darzustellen. Es wird von einem mittleren Feststoffgehalt von 30% (G/G) ausgegangen (s. I.2.1.), wovon der EC-Anteil nur durchschnittlich 85% (G/G) beträgt. Zugesetzte Weichmachermengen werden im folgenden als Gewichtsprozente am Feststoffgehalt einschließlich Weichmacher (FGW) angegeben. Eine Gegenüberstellung der jeweiligen Gewichtsprozente von Weichmacher (W), berechnet auf FGW und auf EC alleine zeigt die folgende Tab. 5.

Tab. 5: Prozentuale Zusammensetzung (%) der Weichmacher (W) enthaltenden Dispersionen (FGW) und der daraus hergestellten Filme

FGW/DispW[1)]	W/FGW	EC/FGW	W/ECW[2)]
30,0	0	85,0	0
32,6	11,5	75,2	13,3
33,0	13,0	73,9	15,0
33,7	15,7	71,6	18,0
34,7	19,4	68,5	22,0
35,8	23,1	65,4	26,1
37,5	28,6	60,7	32,0
39,1	33,3	56,7	37,0

1) DispW = weichmacherhaltige Dispersion
2) ECW = EC plus W

Die im folgenden verwendeten Prozentangaben für die Weichmacher beziehen sich immer auf den Feststoffgehalt einschließlich Weichmacher (FGW), d.h. auf die resultierenden Mikrokapselhüllen. Zu erinnern ist an den Gehalt an NaL und CA - ca. 5% bzw. 9% bezogen auf EC (Tab. 3). Die Viskosität dieser weichmacherhaltigen Dispersionen ist gegenüber der weichmacherfreien praktisch unverändert.

Diese Dispersionen werden aus drei Gründen für die anschließende Filmbildung nicht verdünnt:

- Aus Dispersionen mit hohem Feststoffgehalt sollte die Filmbildung schneller erfolgen als aus solchen mit niedrigem Anteil.
- Bei hohem Feststoffgehalt sollte die Pelleterosion, zumal bei einem sehr gut wasserlöslichen Arzneistoff, verlangsamt sein.
- Nach Untersuchungen von ZDANOWSKI (209) steigt die MFT mit zunehmendem Verdünnungsgrad deutlich an.

3. Koagulationsbelastungstests

Diese Untersuchungen sollen abklären, wie sich die Sprühdispersion verhält, wenn sie in Kontakt mit Arzneistoffpellets kommt. Bei tropfenweisem Zusetzen von Substanzlösungen zu einer weichmacherhaltigen Dispersion oder von Dispersion zu Substanzlösungen ergeben sich z.T. Unverträglichkeiten (Tab. 6).

Aus den Ergebnissen sind folgende Schlüsse zu ziehen:

- In sprühfertige Dispersionen sind keine hochkonzentrierten Elektrolytlösungen einzugeben.
- Beim Aufziehen von Filmen auf Pellets mit einem hohen Gehalt an gut dissozierenden Substanzen dürfte mit mangelnder Filmbildung zu rechnen sein.
- Bei Nichtelektrolyten treten diese Unverträglichkeiten nicht auf.

Tab. 6: Inkompatibilitäten von weichmacherhaltiger (DBS) Dispersion mit Substanzlösungen

Zugabe von: / Vorlage von:	Testlösung / Dispersion	Dispersion / Testlösung
Saccharoselösung[1)]	-	-
Guaifenesinlsg.[1)]	-	-
NaCl-Lösung[1)]	+	+
Oxalsäurelsg.[1)]	+	+
1 N-HCl	+	n.u.
0,1 N-HCl	+	n.u.
0,01 N-HCl	-	n.u.

\+ Ausfällung
\- keine Reaktion

[1)] jeweils gesättigte Lsg.

Permeabilitätsuntersuchungen an Filmen mit Methylenblaulösung erhärten obige Feststellungen: Schon ein 0,6%iger Zusatz (bezogen auf FGW) von Natriumchlorid in einer sprühfertigen Dispersion (23,1% DBS/FGW) führt zur Rißbildung und einer starken Erhöhung der Durchlässigkeit, obwohl die Dispersion keine Unverträglichkeit zeigt. Der Elektrolytzusatz bedingt eine vorzeitige Koagulation der Dispersion, welche die Filmbildung behindert (86).

III. Membranuntersuchungen

Die meisten umfassenden Untersuchungen über die Filmbildung bzw. die Permeabilität (18, 51, 71, 155, 175) überprüfen Verfahrens- und Hilfsstoffeinflüsse an isolierten Membranen, ehe die Permeabilität eines angewandten, d.h. auf ein Substrat aufgebrachten Filmes studiert wird.
Bei FÖRSTER (51) sind die auf Pellets gesprühten Membranen sehr viel dichter (durch den Einschluß des Porenbildners PEG) als die auf Quecksilber gegossenen. Höhere Arzneistoffpermeabilitäten der Mikrokapseln gegenüber gegossenen Filmen fand dagegen SGOLL (175). BINDSCHAEDLER, der den Wassertransport durch Membranen in Abhängigkeit von der Herstellung (Gießen oder Sprühen) und dem Ausgangsmaterial (organische Lösung oder Latex) analysiert, bemerkt bei gleichem Quellungsgrad eine erhöhte Permeabilität der aus organischer Lösung gegossenen Membranen gegenüber denjenigen, die aus organischer Lösung und aus Latexdispersionen versprüht werden. Die aus Latexdispersionen gegossenen Membranen lassen keine Korrelation zwischen Permeabilität und Quellungsgrad erkennen. Insgesamt differieren bei den drei erstgenannten Membrantypen die Permeabilitäten nur um den Faktor 2.
In weiteren Arbeiten zum Einfluß des Sprühvorganges auf die Permeabilität wird gezeigt (182), daß die gesprühten Filme auf Grund der "Tröpfchenstruktur" heterogener und durchlässiger sind; allerdings nivellieren sich bei Weichmachereinsatz diese Unterschiede (183). Inhomogenitäten innerhalb gegossener Filme äußern sich in einer porösen Unterseite (Fläche zur Unterlage) gegenüber der Filmseite, die Luftkontakt beim Trocknen besaß (3, 4).
Trotz der Unterschiede zwischen gegossenen und auf Pellets gesprühten Filmen, erscheint es sinnvoll, Untersuchungen an freien Filmen denjenigen an überzogenen Arzneistoffpellets voranzustellen, denn

- Zeit- und Materialersparnis machen freie Filme zu geeigneten Testobjekten,
- eine Reihe von Beobachtungen (Homogenität, Klarheit) und Analysen (Wasseraufnahme, Thermoanalytik) sind nur an freien Filmen möglich,
- qualitativ sollten vergleichbare Ergebnisse resultieren.

1. Permeabilitätsbestimmungen von DBS-haltigen Filmen

Um zumindest von der Dicke her mit Pelletüberzügen gleichartige Membranen zu testen, werden die Dispersionen mit einem Rakel auf eine Glasplatte so dünn ausgestrichen, daß man nach der Trocknung im Trockenschrank und Abheben mit einer Rasierklinge einheitliche Filmdicken von 30 - 45 µm erhält. Neben ihrem optischen Erscheinungsbild - die Folien befinden sich noch auf Glasplatten - interessieren das mechanische Verhalten, die Wasserfestigkeit und die Permeabilität der Filme für Methylenblau (Prüfung auf vollständige Verfilmung). Dabei wird geprüft, ob und wie schnell Methylenblau aus einer aufgetropften Lösung durch den Film in ein wassergetränktes Filterpapier (Akzeptor) diffundiert. 18 Stunden nach der Folienherstellung werden die Prüfungen vorgenommen. Bewertungskriterien mit zugeordneten Punktzahlen sind in Tab. 7 aufgelistet.
Permeabilitätsuntersuchungen mit dem anionischen Phenolrot werden parallel durchgeführt, um eventuelle Wechselwirkungen zwischen dem kationischen Methylenblau und anionischen Filmbestandteilen zu erkennen. Es resultieren die gleichen Ergebnisse.

1.1. Vorversuche

Die orientierenden Prüfungen haben zum Ziel, jeweils Bereiche für die Einflußgrößen Trocknung (Temperatur und Trocknungszeit), Weichmachergehalt und Standzeit der den Weichmacher enthaltenden Dispersion abzustecken, die danach in einem übergreifenden Faktorenversuch untersucht werden (Tab. 8 - 10).

1.1.1. Trocknung

1.1.1.1. Trocknungsdauer und Temperung

Eine Trocknungszeit der Folien von 1 Stunde erscheint ausreichend für eine vollständige Filmbildung. Membranen (23,1% DBS) aus einem Temperungs-Zeitversuch - bei 68°C 1 Stunde bzw. 13 Tage getrocknet - weisen keine Unterschiede bezüglich des optischen Erscheinungsbildes und des mechanischen Verhaltens auf; allerdings nimmt die Dichtigkeit gegenüber Methylenblau bei Lagerung der Folien sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 68°C deutlich ab. Es ergibt sich der Schluß, daß eine Nachtemperung über einen längeren Zeitraum keine geeignete Maßnahme darstellt, um die Dichtigkeit zu erhöhen. Nach Abklärung der Trocknungsbedingungen für die Filme sind die in Tab. 8 - 10 zusammengefaßten Membraneigenschaften zu erläutern.

Tab. 7: Bewertung von Filmeigenschaften ausgestrichener Folien

Mechanisches Verhalten	Punkte
nicht abziehbar, zersplitternd	1
in kleineren Stücken abziehbar	2
abziehbar, spröde	3
abziehbar, wenig flexibel	4
abziehbar, flexibel	5
abziehbar, flexibel, reißfest	6

Optisches Erscheinungsbild	Punkte
weiß, undurchsichtig	1
milchglasartig	2
trüb, inhomogen, viele isolierte DBS-Tropfen	3
trüb, homogen, viele isolierte DBS-Tropfen	4
trüb, homogen, mindere Anzahl von DBS-Tropfen	5
durchsichtig, wenige DBS-Tropfen	6
klar, einzelne DBS-Tropfen	7

Wasserfestigkeit	Punkte
Untersuchung nicht möglich	0
sehr weich, zerfallend	1
weich, zusammenhängend	2
relativ fest, elastisch	3
fest, elastisch	4
sehr fest, elastisch	5

Dichtigkeit gegenüber Methylenblau	Punkte
Untersuchung nicht möglich (Film zersplittert)	0
sofortige großflächige Einfärbung	1
sofortige partielle Färbung	2
nach 10 min < 50% der Tropfen negativ	3
nach 10 min ≥ 50% " " "	4
nach 2 h < 25% " " "	5
nach 2 h 25-49% " " "	6
nach 2 h 50-74% " " "	7
nach 2 h ≥ 75% " " "	8
alle Tropfen negativ, Schatten auf Filterpa.	9
alle Tropfen negativ, Filterpapier rein weiß	10

Tab. 8: Filmeigenschaften ausgestrichener Folien in Abhängigkeit von
Trocknungstemperatur (40 - 100°C),
DBS-Gehalt (13,0 - 33,3%) und
Standzeit der weichmacherhaltigen Dispersion (1 - 21 Tage)
Bewertungskriterien in Tab. 7

Mechanisches Verhalten

	13,0% DBS				23,1% DBS				33,3% DBS			
Temp(°C)	40	55	85	100	40	55	85	100	40	55	85	100
1 Tag	1	1	6	6	3	5	6	6	4	3	4	2
5 Tage			6	6			6	6			4	3
7 Tage	1	1			2	4			5	5		
8 Tage			6	3			6	5			3	4
13 Tage			6	4			6	4			3	3
21 Tage	1	1			3	5			4	4		

Optisches Erscheinungsbild

	13,0% DBS				23,1% DBS				33,3% DBS			
40	55	85	100	40	55	85	100	40	55	85	100
1	1	4	4	5	3	4	4	3	4	3	2
		6	4			6	2			6	3
1	1			6	4			5	5		
		5	5			5	6			7	5
		5	5			5	6			7	5
1	1			5	6			6	6		

Wasserfestigkeit

	13,0% DBS				23,1% DBS				33,3% DBS			
Temp(°C)	40	55	85	100	40	55	85	100	40	55	85	100
1 Tag	0	0	5	5	1	2	4	4	1	1	2	1
5 Tage			5	5			4	4			2	1
7 Tage	0	0			1	2			1	1		
8 Tage			5	4			4	4			2	1
13 Tage			4	5			4	5			2	1
21 Tage	0	0			1	2			1	1		

Dichtigkeit gegenüber Methylenblau

	13,0% DBS				23,1% DBS				33,3% DBS			
40	55	85	100	40	55	85	100	40	55	85	100
0	0	5	10	2	7	10	10	8	8	10	10
		8	10			8	10			10	10
0	0			5	7			8	8		
	10	9			10	10			10	10	
	10	10			10	10			10	10	
0	0			5	7			9	8		

Tab. 9: Filmeigenschaften ausgestrichener Folien in Abhängigkeit von
DBS-Gehalt (4,8 - 41,2%) und
Standzeit der weichmacherhaltigen Dispersion (0 - 27 Tage)
bei 68°C Trocknungstemperatur
Bewertungskriterien in Tab. 7

Mechanisches Verhalten

	Standzeit (Tage)										
% DBS	0	1	2	3	4	7	10	13	14	15	27
4,8	1	1	1	1	1	1	1			1	1
9,1	1	1	1	1	1	1	1			1	1
13,0	3	3	4	5	5	3	4			2	2
16,7	4	4	4	5	5	5	5			4	3
19,4	4	5	5	5	6	6	6			6	6
23,1	5	6	6	6	6	6	6			6	6
28,6	4		5							6	
33,3	3		2							2	
35,5	1	1						1			
37,5	2		1						1		
41,2	1		1						1		

Optisches Erscheinungsbild

	Standzeit (Tage)										
0	1	2	3	4	7	10	13	14	15	27
1	1	1	3	3	3	3			3	1
2	2	2	3	2	2	2			2	2
4	5	5	5	5	6	6			6	6
3	5	5	5	5	5	5			5	6
3	4	4	3	4	4	4			6	6
4	4	4	4	5	6	6			6	6
3		5							7	
3		5							7	
3	4						7			
3		4						7		
3		4						7		

Tab. 10: Filmeigenschaften ausgestrichener Folien in Abhängigkeit von DBS-Gehalt des Films (4,8 - 41,2%) und Standzeit der weichmacherhaltigen Dispersion (0 - 27 Tage) bei 68°C Trocknungstemperatur
Bewertungskriterien in Tab. 7

Wasserfestigkeit

	Standzeit (Tage)										
	0	1	2	3	4	7	10	13	14	15	27
% DBS											
4,8	0	0	0	0	0	0	0			0	0
9,1	0	0	0	0	0	0	0			0	0
13,0	1	1	1	2	3	1	2			0	1
16,7	1	1	2	3	3	3	3			1	1
19,4	1	2	5	4	4	3	3			5	3
23,1	2	3	3	3	3	3	3			3	3
28,6	1		4							2	
33,3	1		1							2	
35,5	0	0						0			
37,5	1		0						0		
41,2	0		0						0		

Dichtigkeit gegenüber Methylenblau

	Standzeit (Tage)										
	0	1	2	3	4	7	10	13	14	15	27
	0	0	0	0	0	0	0			0	0
	0	0	0	0	0	0	0			0	0
	1	2	3	3	6	6	6			5	6
	1	2	2	6	7	8	9			7	7
	1	5	7	6	7	8	7			10	7
	9	9	8	9	8	9	10			10	10
	1		10							10	
	2		7							10	
	0	0						0			
	2		0						0		
	0		0						0		

1.1.1.2. Trocknungsbereich

Trocknungstemperaturen (jeweils 1 Stunde Trockenschrank) kleiner 55°C führen gerade bei Dispersionen mit niedrigem Weichmachergehalt zu unbefriedigenden Ergebnissen, da die Membranen (< 13,0% DBS) beim Abziehen in kleine Bruchstücke zerspringen (Tab. 9). Wenngleich Trocknungstemperaturen größer 85°C die Eigenschaften der Filme mit niedrigem Weichmacheranteil verbessern, sind sie nicht praxisrelevant, da sehr viele Arzneistoffe schon weit unterhalb zu schmelzen beginnen. Filme mit höherem Weichmachergehalt (> 28,6%) lassen bei angehobenen Trocknungstemperaturen keine Verbesserung erkennen, sondern beginnen zu kleben. Somit ergibt sich ein Temperaturintervall von 55 - 85°C, in dem Filmbildung möglich und sinnvoll ist.

1.1.2. Weichmachergehalt

Im untersuchten Temperaturbereich wird für den eingesetzten Weichmacher DBS festgestellt:

- Über circa 35% Weichmachergehalt (Tab. 9) neigen die Folien zum Kleben; dies äußert sich auch durch mangelnde Reißfestigkeit.
- Filme mit DBS-Anteilen kleiner 9% (Tab. 9) lassen sich kaum abziehen bzw. splittern; erst bei sehr hohen Trocknungstemperaturen ergeben sich brauchbare Filme.
- Die Permeabilität nimmt bei Trocknungstemperaturen kleiner 85°C und mit sinkendem Weichmachergehalt zu (Tab. 8).

Damit werden die Grenzen für einen sinnvollen DBS-Einsatz zwischen 9 und 35% festgelegt.

1.1.3. Standzeit der weichmacherhaltigen Dispersionen

Bei diesen Voruntersuchungen deuten sich gravierende Einflüsse der Standzeit sowohl auf das Aussehen der Folien als auch auf ihre Permeabilität an. In den Temperatur- bzw. Weichmacherbereichen, wo eine Filmbildung möglich ist (DBS-Gehalt 9 - 35%; Trocknungstemperaturen 55 - 85°C), erhöht sich die Dichtigkeit der Folien mit der Standzeit der weichmacherhaltigen Dispersionen; diese Zunahme ist ungefähr nach einer Woche beendet. Das mechanische Verhalten und die optische Homogenität (s. 3., Abb. 8 - 10) verbessern sich synchron.

1.1.4. Ausschwitzen von Natriumlaurylsulfat

Bei Lagerung der fertiggestellten Folien findet in Analogie zu früheren Untersuchungen (24, 197) ein langsames Ausschwitzen von NaL an die freie Oberfläche statt (Nachweis mittels Bürgeranalyse) und zwar in Abhängigkeit vom Weichmachergehalt. Enthält die Folie einen geringeren DBS-Anteil ($<19{,}4\%$), ist die Emulgatorabscheidung bereits nach ein- bis zweitägiger Lagerung bei Raumtemperatur zu erkennen, bei höherem DBS-Gehalt erst nach 10 - 14 Tagen und in viel geringerem Maße. Eine Schockabkühlung im Eisschrank verstärkt den Ausschwitzeffekt gravierend.

1.2. Faktorieller Versuch

Versuchspläne mit faktoriellem Versuchsaufbau sind primär dann anzuwenden (121), wenn

a) bei Screeningversuchen der Einfluß mehrerer Faktoren auf eine Zielgröße ersichtlich werden soll (60, 181) oder

b) zu prüfen ist, ob Wechselwirkungen (WW) zwischen Einflußgrößen (Faktoren) bestehen.

Der Vorteil eines Factorial Design gegenüber konventionellen Versuchsplänen ist die reduzierte Anzahl der durchzuführenden Versuche bei mehreren Variabeln, da für die statistische Beurteilung eines jeden Faktors alle Meßergebnisse herangezogen werden können.

1.2.1. Einflußgrößen

Die untersuchten Einflußgrößen A - D auf Verbesserung der Filmbildung mit den gewählten Niveaus sind Tab. 11 zu entnehmen. Als Zielgröße dient die Dichtigkeit der Membranen gegenüber Methylenblau (s. Tab. 7).

Tab. 11: Faktorenniveaus

	Faktoren	Niveau	
		niedrig (-)	hoch (+)
A	DBS-Gehalt des Films	13,0%	23,1%
B	Trocknungstemperatur	68°C	85°C
C	Standzeit der Dispersion	0 Tage	7,5 Tage
D	Einheitlichkeit innerhalb der Charge	Lieferung A	Lieferung B

1.2.2. Versuchsplan und Auswertung

Der 2^4-Versuchsplan (Tab. 12) zeigt für jede Anordnung der Faktoren die experimentellen Versuchsergebnisse. Die Einflüsse (Effekte) der Faktoren und ihre WW lassen sich durch eine Yates-Analyse (162) berechnen. Die Zielgröße (Membrandichtigkeit) ändert sich um die Maßzahl des Effektes (Tab. 13), wenn der Faktor von dem niedrigen auf das hohe Niveau gehoben wird. WW sind überadditive Effekte, d.h. die WW gibt an, um wieviel sich die Zielgröße noch zusätzlich zu den Effekten ändert.
Da die Meßgrößenvarianz der Membrandichtigkeit unbekannt ist, wird ein Schätzwert für die Meßgrößenvarianz (s_o^2) berechnet (Gl. 1) mit der Annahme, daß bestimmte WW - meist höherer Ordnung - keinen Einfluß auf die Zielgröße haben (Tab. 13), d.h. ihre berechneten Maßzahlen entsprechen der Meßgrößenvarianz (vor Versuchsbeginn festgelegt: AD bis ABCD).

$$s_o^2 = \sum_{AD}^{ABCD} \overline{QS} \;/\; z \qquad \text{Gl. 1}$$

$\overline{QS}$ = Varianz des Einzelversuches, berechnet nach Gl. 2
z = Anzahl der ausgewählten Wechselwirkungen (AD bis ABCD)

$$\overline{QS} = \frac{(\text{Effekt} \cdot n/2)^2}{n} \qquad \text{Gl. 2}$$

n = Anzahl der Versuche

Das Produkt aus Meßgrößenvarianz und einem tabellierten F-Wert stellt die Prüfgröße S dar, mit der die Testgröße $\overline{QS}$ (Gl. 2) verglichen wird. Falls $\overline{QS}$ größer S, besteht ein signifikanter Effekt auf dem gewählten Signifikanzniveau (Tab. 13).

Tab. 12: Versuchsplan zum 2^4-Design mit Versuchsergebnissen (Dichtigkeit gegenüber Methylenblau)

Versuchs-bezeichng.	Faktorenkombination A	B	C	D	Dichtigkeit
(1)	-	-	-	-	0
a	+	-	-	-	1
b	-	+	-	-	1
c	-	-	+	-	0
d	-	-	-	+	1
ab	+	+	-	-	5
ac	+	-	+	-	8
bc	-	+	+	-	7
abc	+	+	+	-	8
ad	+	-	-	+	2
bd	-	+	-	+	1
cd	-	-	+	+	1
abd	+	+	-	+	5
acd	+	-	+	+	10
bcd	-	+	+	+	7
abcd	+	+	+	+	8

1.2.3. Beurteilung der Effekte und Wechselwirkungen

Mit Hilfe von Tab. 13 und Abb. 3 - 5 kann die Wirkung der Einflußgrößen A - D auf die Filmdichtigkeit diskutiert werden.

Tab. 13: Versuchsauswertung und Signifikanztest zum 2^4-Design

Effekt/Wechselwirkung Bezeichnung	Maßzahl	Testgröße $\overline{QS}$	Signifikanz $S = 3{,}9^*$
Mittelwert	4,1		
A	3,6	52,6	+
B	2,4	22,6	+
C	4,1	68,1	+
D	0,6	1,6	-
AB	-1,1	5,1	+
AC	1,1	5,1	+
BC	0,4	0,6	-
ABC	-2,6	27,6	+
AD	0,1	0,1	-
BD	-0,6	1,6	-
CD	0,1	0,1	-
ABD	-0,1	0,1	-
ACD	0,1	0,1	-
BCD	-0,1	0,1	-
ABCD	-0,1	0,1	-

*$S = s_o^2 \cdot F_{1;7;0,99}$ (eins.)
Ausgewählte Wechselwirkungen für Berechnung der Meßgrößenvarianz s_o^2 (Gl. 1): AD, BD, CD, ABD, ACD, BCD, ABCD

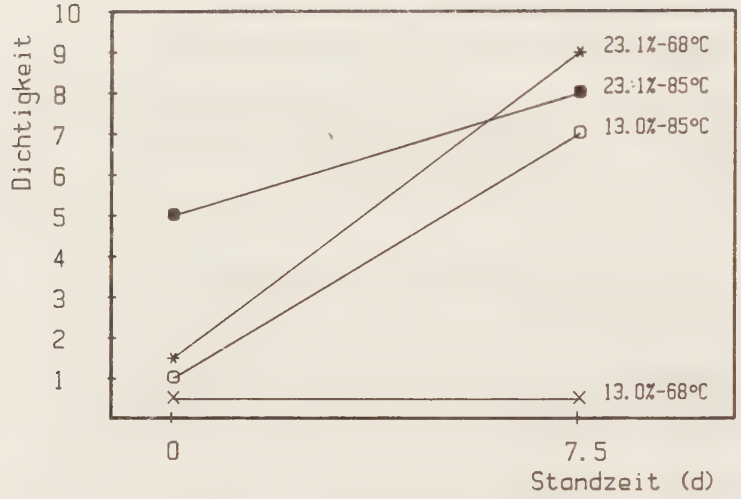


Abb. 3: Dichtigkeit der Filme in Abhängigkeit von der Standzeit der Dispersionen bei verschiedenen DBS-Gehalten und Trocknungstemperaturen

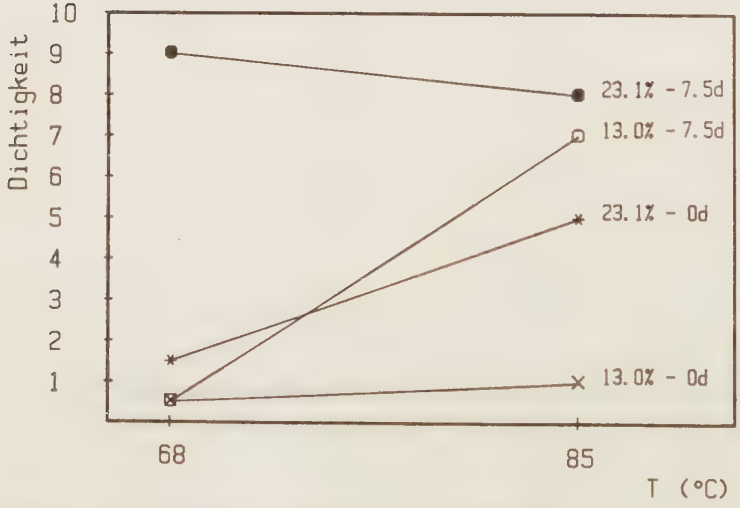


Abb. 4: Dichtigkeit der Filme in Abhängigkeit von der Trocknungstemperatur bei verschiedenen DBS-Gehalten und Standzeiten der Dispersion

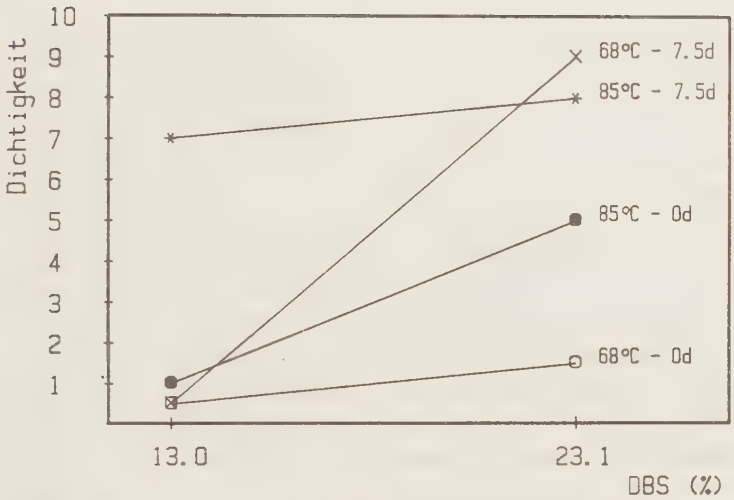


Abb. 5: Dichtigkeit der Filme in Abhängigkeit vom Weichmachergehalt bei verschiedenen DBS-Gehalten und Trocknungstemperaturen

Der Effekt des Weichmacherzusatzes (A) ist hochsignifikant: Während am Herstellungstag die 13,0% DBS enthaltenden Dispersionen selbst bei 85°C noch undichte Filme ergeben, lassen sich mit 23,1% Weichmacheranteil zumindest bei erhöhten Trocknungstemperaturen deutlich dichtere Filme erhalten. Auch nach Lagerung der Dispersionen sind die Durchlässigkeiten der Filme mit niedrigem Weichmacheranteil höher.

Der ebenfalls hochsignifikante Trocknungstemperatureinfluß (B) macht sich dadurch bemerkbar, daß Folien, die bei 85°C getrocknet wurden, eine höhere Dichtigkeit zeigen als solche mit niedriger Temperatur. Eine Ausnahme bildet ein Film der Dispersion 23,1% DBS-7,5 Tage Standzeit.

Werden die weichmacherhaltigen Dispersionen gelagert, erfolgt bei allen Filmen ein Dichtigkeitszuwachs - hochsig-

nifikanter Standzeiteinfluß (C) - außer bei derjenigen mit 13,0% DBS-68°C Nachtrocknung. Die signifikante WW AC beruht darauf, daß Dispersionen mit hohem Weichmacheranteil und langer Standzeit zu überproportional dichteren Membranen führen.
Folgende Erklärung bietet sich an: Am Herstellungstag der Dispersionen kann der Weichmacher nur unvollkommen in die EC-Teilchen penetrieren (s. 3., Abb. 8 - 10), so daß die Verfilmungstemperatur nur lokal gesenkt wird. Demzufolge bleiben auch Filme mit hohem Weichmachergehalt und bei hoher Temperatur getrocknet undicht. Während der Standzeit kann der Weichmacher in die EC-Partikel eindringen, sich homogen verteilen und diese erweichen bzw. in Abhängigkeit von seiner eingesetzten Konzentration anlösen. Damit wird die MFT gleichmäßig im gesamten Kern abgesenkt und es kann zur Bildung eines dichten Filmes kommen, sobald die MFT unterhalb der Trocknungstemperatur liegt. Die thermoplastischen Eigenschaften einer 13,0% DBS enthaltenden Membran reichen z.B. nicht, bei 68°C Trocknungstemperatur geeignete Filme zu erzielen.
Unter Umständen bedingen auch die Krater (Abb. 8 und 9), hervorgerufen durch die Weichmacherdiffusion in den umgebenden Plast, die geringere Dichtigkeit der Filme aus Dispersionen mit geringer Standzeit.
Augenfällig ist die gesteigerte Durchlässigkeit von Filmen mit hohem Weichmacheranteil und Trocknungstemperaturen von 85°C gegenüber denen von 68°C - hierauf sind auch die signifikant bzw. hochsignifikant negativen WW AB und ABC zurückzuführen. Eine analog erhöhte Wasserdampfdurchlässigkeit bei anionischen Poly(meth)acrylatfilmen aus wäßrigen Latexdispersionen wird mit einer ungeordneteren Fixierung der Teilchen bei erhöhten Trocknungstemperaturen begründet (131). Diese Erklärung ist nur bedingt übertragbar, da im Falle der EC-Partikel zusammen mit sehr hohem Weichmacheranteil die Plastizität ausreichen sollte, eventuelle Fehlstellen auszugleichen. Auch

spricht die Foliendicke (30 - 45 µm) gegen diese Annahme, wenn man davon ausgeht, daß mindestens 150 EC-Partikellagen (101) in dem Film übereinandergeschichtet sind, so daß mögliche Fehlstellen abgedichtet sein sollten. Wahrscheinlich ist, daß zwar eine vollständige Verfilmung stattgefunden hat, worauf auch die verbesserten mechanischen und optischen Eigenschaften sowie die Wasserfestigkeit hindeuten (Tab. 8). Durch erhöhten Temperatur- und Weichmachereinsatz liegen die EC-Ketten aber im Film aufgelockerter und beweglicher vor, er wird damit leichter penetrierbar.
Bezüglich Chargeneinheitlichkeit (D) ist kein signifikanter Unterschied feststellbar.

2. Versuche zur Wasseraufnahme und Weichmacherabgabe von weichmacherhaltigen Filmen

Mit den hier beschriebenen Versuchen soll eine Reihe von Fragen abgeklärt werden:

a) Nehmen EC-Filme, die einen schwer wasserlöslichen Weichmacher enthalten, Wasser auf und erfolgt dies proportional zum Weichmachergehalt?

b) Unterscheiden sich bezüglich der Wasseraufnahme Membranen, die aus organischen Lösungen erhalten wurden, von solchen aus Pseudolatexdispersionen?

c) Bleiben die Membranen nach Wasseraufnahme homogen?

d) Erfolgt eine Weichmacherabgabe aus den in Wasser digerierten Filmen?

Gemessen werden der prozentuale Gewichtszuwachs durch Quellung (Quellungswasser Q) und der prozentuale Gewichtsverlust der Filme nach Trocknung (Substitutionswasser S, vor allem zurückzuführen auf Weichmachermigration) - 1 Stunde 68°C und 2 Stunden 105°C -, jeweils bezogen auf EC (Tab. 14 und 14a). Die Summe aus Q und S ergibt die Gesamt-

b. 14: Wasseraufnahme (%) von Filmen aus organischer EC-Lösung mit steigendem Weichmachergehalt

EC / FGW (%)	100	88,5		84,3	80,6		76,9	
W / ECW (%)	0	11,5		15,7	19,4		23,1	
Weichmacher	-	DBS	DEP	DBS	DBS	DEP	DBS	DEP
ellungswasser Q	4,8	10,4	13,1*	17,4*	21,6	11,9	28,0	11,7*
ostitutionswasser S	7,1	1,5	8,0*	n.u.**	2,1	14,8	2,4	20,3*
samtwasser	11,9	11,9	21,1*	-	23,7	26,7	30,4	32,0*
avon nach 1h bei 68°C tfernbar)	(10,5)	(10,8)	(19,1)	(18,3)	(22,5)	(19,8)	(28,8)	(22,9)

. 14a: Wasseraufnahme (%) von Filmen aus wäßrigen Dispersionen mit steigendem Weichmachergehalt

EC / FGW (%)	75,2	68,5	65,4
W / ECW (%)	13,3	22,0	26,1
Weichmacher	DBS	DBS	DBS
llungswasser Q	18,0±1,9***	27,5±0,9***	33,3±2,5***

inzelwert, ** Einzelwert; ausschließliche Trocknung: 1h bei 68°C, *** Mittelw. ± Standardabw. n=3-5

wasseraufnahme in Prozent.
Folien, die denen des Factorial Design entsprechen, sind nicht brauchbar, da sie zum Teil sehr brüchig sind. Zur Untersuchung kommen auf Glasplatten gegossene Filme aus organischer Lösung (Schichtdicke von 200 - 250 µm) bzw. aus wäßriger Dispersion (Schichtdicke 400 - 600 µm), welche in die Paddle-Apparatur USP XXI bei 37°C mit einem Liter entmineralisiertem Wasser - Sinkbedingungen für den Weichmacher - 5 Stunden eingebracht werden. Der Weichmachergehalt der Filme aus wäßrigen Dispersionen wird auf ECW (Summe aus EC und W, s. Tab. 5) bezogen, um direkt mit Filmen aus organischer Lösung vergleichen zu können.

Die erhaltenen Daten reiner EC-Membranen aus organischer Lösung (11,9% Gesamtwasseraufnahme) liegen gegenüber Literaturangaben von 2,7% (51) bzw. 5% in künstlichem Magensaft (14) zu hoch. Wahrscheinlich ist dies auf Partikelverluste während der Wässerung und anschließendem Abtupfen mit Filterpapier zurückzuführen (zu hoher S-Wert). Nicht entferntes, in Makrokapillaren vorhandenes Wasser kann zu viel Quellungswasser vortäuschen. Die Werte des Quellungswassers aus Abb. 6 und 7 werden linear extrapoliert. Es ergibt sich ein Wert von 0,3% für EC-Folien.
In Abb. 6 und 7 sind die entsprechenden Mittelwerte der Wassergehalte in Blockdiagrammen aufgetragen. Beide Weichmacher bewirken eine beträchtliche Wasseraufnahme. Sie erfolgt bei den mit DBS weichgemachten Filmen annähernd proportional zum Weichmachergehalt und fast ausschließlich durch Quellungswasser (Abb. 6). DBS verbleibt während einer Freisetzung von 5 Stunden nahezu vollständig in den Filmen (minimale Gewichtsabnahme nach der Trocknung gegenüber den eingesetzten Filmen), so daß niedrige Werte für das Substitutionswasser resultieren.
Bei dem Weichmacher DEP zeichnet sich ein in mancher Hinsicht unterschiedliches Verhalten ab. Neben einer kontinuierlichen Extinktionszunahme bei 229 nm kann man aus

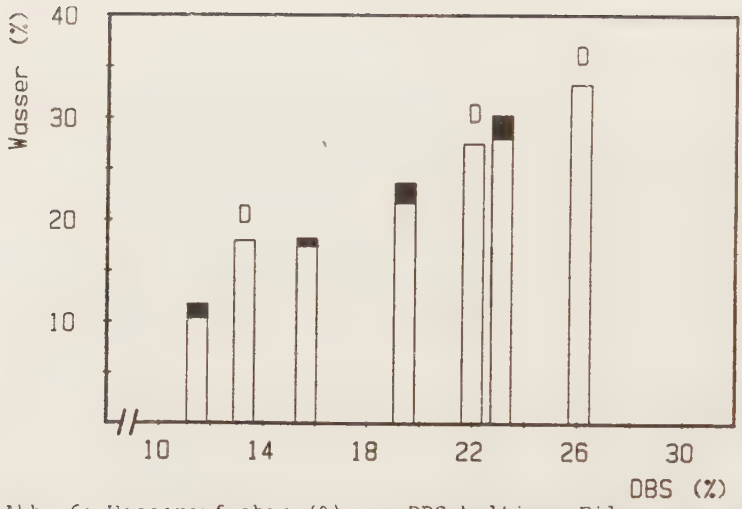


Abb. 6: Wasseraufnahme (%) von DBS-haltigen Filmen aus organischer EC-Lösung bzw. wäßriger Dispersion (D)

▭ = Quellungswasser (Q)

▬ = Substitutionswasser (S)

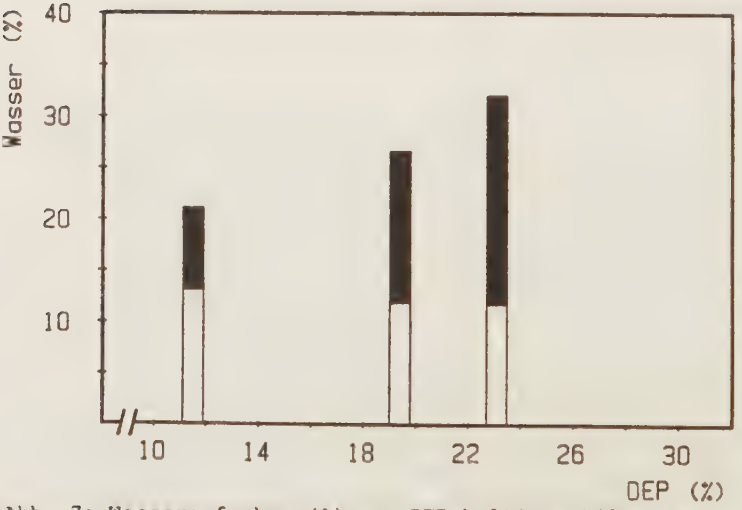


Abb. 7: Wasseraufnahme (%) von DEP-haltigen Filmen aus organischer EC-Lösung

▭ = Quellungswasser (Q)

▬ = Substitutionswasser (S)

den hohen Trocknungsverlusten schließen, daß ein erheblicher Anteil des DEP die Folien während des Zeitraumes von 5 Stunden verläßt. Die Summen von Quellungs- und Substitutionswasser ergeben annähernd gleiche Gesamtwassergehalte wie mit DBS. Dabei ist der Anteil an Quellungswasser deutlich geringer als bei DBS-Folien.
Während bei Untersuchungen mit gut wasserlöslichen Weichmachern eine deutliche Korrelation zwischen der Volumenfraktion des aufgenommenen Wassers und den eluierten Bestandteilen von Celluloseacetatmembranen (aus wäßrigen Dispersionen versprüht) gefunden wurde (18), nehmen EC-Membranen mit zunehmendem Anfangsgehalt von DBS und DEP proportional mehr Wasser auf, unabhängig davon, wie hoch der Restgehalt an Weichmacher nach Wässerung ist.
Das aufgenommene Wasser scheint nicht homogen in den Membranen vorzuliegen, da die gewässerten Folien von milchig opakem Ausssehen sind (38, 161, 180, 204). Daraus könnte auf das Vorliegen von freiem Wasser ("bulk-like"-Wasser, s. B.IV.3.) geschlossen werden. Erst nach vollständigem Entfernen des Wassers bei 68°C bzw. 105°C werden die Folien wieder klar.
Auffällig ist die Tatsache, daß bei Folien, die DEP als Weichmacher enthalten, ein erheblicher Teil des Gesamtwassers relativ stark von der EC festgehalten wird: Bei 68°C Trocknungstemperatur führt Verlängerung der Trocknungszeit zu keinem wesentlichen weiteren Trocknungsverlust. Erst nach zweistündigem Trocknen bei 105°C läßt sich das Wasser vollständig entfernen. Ähnliche Unterscheidungen bezüglich der Wasserbindung wurden schon bei anderen Polymerfilmen getroffen (s. B.IV.3.; 208, 211) mit dem Schluß, daß nur bestimmte Fraktionen zum Austausch bzw. zur Arzneistoffdiffusion verfügbar sind. Wegen der geringen Wasserabgabe bei 68°C scheinen DEP-haltige Folien einen geringeren Anteil freien Wassers zu besitzen als entsprechende DBS-Folien.
Wie man in Abb. 6 erkennt, spielt es für die Wasserauf-

nahme durch Quellung keine Rolle, ob die Folie ausgehend von einer organischen Lösung (ohne Emulgator) oder einer wäßrigen Dispersion (11,5 - 13,3% Emulgatoren) getrocknet wird. So sind die Befunde an anionischen Polymethacrylatfilmen, daß mit wachsendem Tensidgehalt die Quellung erleichtert wird (137), nicht auf EC-Filme übertragbar.

3. Optische Untersuchungen

REM-Aufnahmen (Abb. 8 - 10) und lichtmikroskopische Beobachtungen beweisen Aussagen, die aufgrund der Dichtigkeitsuntersuchungen getroffen werden.

a) Am Herstellungstag der weichmacherhaltigen Dispersionen kann der Weichmacher DBS nicht homogen in die EC eindiffundieren, es verbleiben Weichmachertröpfchen in daraus hergestellten Filmen.

b) Für diese "Tröpfchenbildung" ist keine Abhängigkeit von der Weichmachermenge (13,0 - 23,1% DBS) und der Trocknungstemperatur (68 - 85°C) zu erkennen.

Mit zunehmender Standzeit der Dispersion penetriert der Weichmacher in die EC-Partikel, so daß homogene Filme entstehen (8 Tage Standzeit der weichmacherhaltigen Dispersion; Abb. 10). Bei den unterhalb der T_g gelagerten Filmen ist der Weichmacher ins umgebende Polymer abdiffundiert, so daß Abdrücke (= Krater) ehemaliger Tröpfchen erhalten bleiben (Abb. 8 und 9).

REM-Aufnahmen zeigen, daß sich Membranen, die in Wasser für 1 Stunde eingelegt wurden, nicht von unbehandelten unterscheiden; nur auskristallisierter Emulgator, hauptsächlich wohl NaL, in Abb. 10 zu sehen, fehlt nach der Wässerung (s. dazu auch VI.).

Meist ordnet sich ausgeschwitzter Emulgator in Form einzelner isolierter Haufen an, er kann auch als Einzelkristall verstreut über den Film vorliegen. Das verminderte

Abb. 8 - 10: REM-Aufnahmen von EC-Filmen (23,1% DBS-Gehalt, Nachtemperung 1 Stunde 68°C, 1-1,5 Monate Lagerzeit der Filme bis zur Präparation)

Standzeit der Dispersion

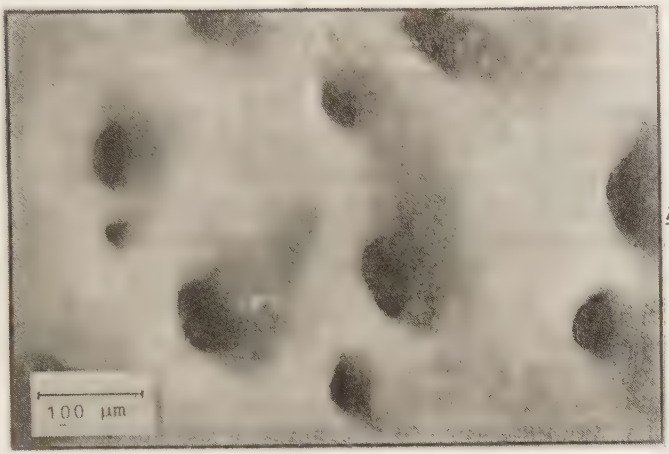


Abb. 8: 0 Tage

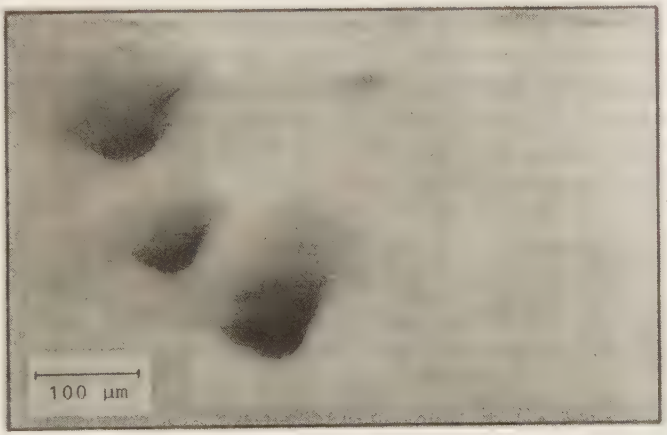


Abb. 9: 1 Tag

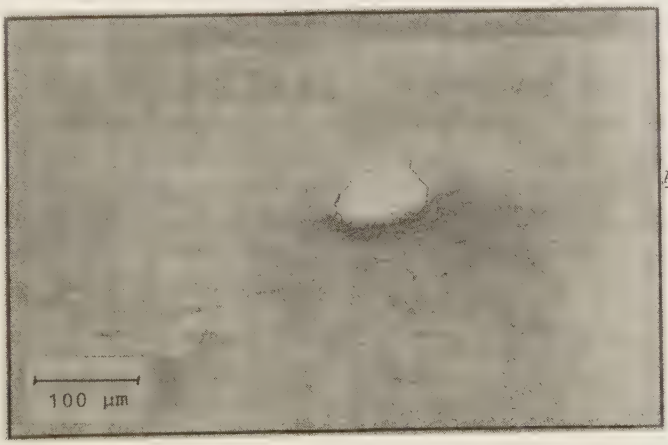


Abb. 10: 8 Tage

Ausschwitzen bei Folien mit hohem DBS-Anteil (23,1%) gegenüber solchen mit niedrigem (13,0%) steht im Einklang mit makroskopischen Beobachtungen (s. 1.1.4.). Filmquerschnitte (Lichtmikroskop) machen die Inhomogenität der gegossenen Membranen deutlich: Beide Oberflächenschichten lassen Strukturierungen erkennnen, während die Filmmitte relativ homogen und durchscheinend ist.

4. Thermoanalytik

Da vollständige Filmbildung bzw. das Verschmelzen der EC-Partikel erst bei Temperaturen im Bereich des Glasüberganges zu erwarten ist (B.III.4.2.1.), sollte an Filmen bzw. Mikrokapselhüllen die Abhängigkeit entsprechender thermoanalytischer Parameter (MFT, T_g und Klebpunkt) von Weichmachergehalt, Trocknungstemperatur (RT;1 Stunde 68°C) und Standzeit der weichmacherhaltigen Dispersion untersucht werden (Tab. 15).

4.1. T_g mittels DSC

Es erweist sich für Filme aus wäßrigen Dispersionen als sehr schwierig, reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen:

- Durch den hohen Weichmacheranteil der Filme ist die Stufenhöhe der Glasumwandlung sehr niedrig, während der entsprechende Temperaturbereich relativ breit ist (137). Für Filme aus wäßrigen Dispersionen gilt außerdem:

- Der Erstarrungspunkt des Cetylalkohols (46 - 49°C,(35)) liegt im wahrscheinlichen Bereich der Glasumwandlung.

- Inhomogenitäten in der Membranen durch Emulgatoren bzw. Weichmacher verhindern das Auftreten deutlicher Glasübergänge.

Tab. 15: Thermoanalytische Charakterisierung (Klebpunkt, T_g und MFT) von EC-Filmen aus organischer Lösung bzw. wäßriger Dispersion und Mikrokapselhüllen mit den Weichmachern DBS und DEP

organische Lösung

		DBS				DEP		
Weichmacher pro ECW	0%	11,5%	15,7%	19,4%	23,1%	11,5%	19,4%	23,1%
Klebpunkt (°C)								
vor Wässerung	137	94	82	70	60	106	80	75
nach Wässerung	137	98	n.u.	70	61	123	116	114

wäßrige Dispersion

	DBS			
Weichmacher pro ECW	13,3%	18,0%	22,0%	26,1%
Klebpunkt (°C)	81	n.u.	64	61
T_g (°C) Mikrokapselh.				
ohne Nachtemperung	31	29	n.a.*	n.u.
mit Nachtemperung	46	42	40	n.u.
MFT (°C)				
Dispersion ungelagert	46	37	34	29
Dispersion gelagert	46	39	31	<15

* n.a. = nicht auswertbar

- Restgehalte des Arzneistoffes in den Mikrokapselhüllen überdecken durch den Schmelzpeak ebenfalls die T_g-Stufe.

Analysenwerte eluierter Mikrokapselhüllen (Herstellung und Freisetzung s. IV.) sind in Tab. 15 und Abb. 11 aufgelistet. Bei den nachgetemperten Hüllen deutet sich für die eingesetzten DBS-Mengen ein Glasübergangsbereich zwischen 40°C und 50°C an, bei den nicht nachgetemperten Hüllen ein solcher um 30°C. In beiden Fällen ist mit Aufstockung des Weichmacheranteils eine Abnahme der T_g verbunden, die aber im Vergleich zum erwarteten Verhalten (58, 167) zu niedrig ausfällt. Eine beobachtete Erhöhung der T_g bei steigender Herstellungstemperatur der Filme (190) erklärt unter Umständen die gefundenen T_g-Differenzen der Mikrokapselhüllen mit gleicher Zusammensetzung aber unterschiedlicher Nachtemperung.

Nach ROWE und Mitarbeitern (167) wird die T_g für EC (135°C) auf 85 bzw. 66 bzw. 52°C bei DEP-Gehalten von 20,0 bzw. 30,0 bzw. 40,0% DEP/ECW (Filme aus organischer Lösung) gesenkt. Anscheinend ist DBS der effektivere Weichmacher für Ethylcellulose.

Literaturdaten zur thermischen Charakterisierung von Aquacoatfilmen sind widersprüchlich; einerseits berichtet GOODHART et al. (57) von einer T_g = -5°C eines Filmes mit 28,6% DBS (zur Erinnerung: Erstarrungspunkt des DBS beträgt -4°C), andererseits geben dieselben Autoren bei fast gleicher Analytik eine "Softening temperature" von 54 bzw. 46 bzw. 45°C für Filme mit 14,9 bzw. 23,1 bzw. 28,6% DBS/ECW (58) an.

4.2. Klebpunkt (Kl)

Ein Folienstück wird auf einen sich aufheizenden Schmelzblock gelegt (165) und die Temperatur abgelesen, bei welcher die Folie beginnt, am Schmelzblock zu kleben bzw. zu erweichen. Die Werte (Tab. 15) sind gut reproduzierbar

(s. Experimenteller Teil).
Ihre Ermittlung ist nützlich, um annähernde Vorstellungen über die Verfilmungstemperaturen zu bekommen; außerdem kann man oberhalb dieser Temperatur mit dem Kleben der Mikrokapseln im Sprühturm bzw. auf der Horde rechnen.

In Abb. 11 und 12 sind Klebpunkte, T_g-Werte, z.T. aus der Literatur (167), Softening Temperaturen (58) und MFT in Abhängigkeit vom Weichmachergehalt aufgeführt. Es ist ersichtlich:

a) Zwischen den Klebpunkten von DBS-haltigen Filmen aus organischer Lösung und wäßrigen Dispersionen (Dispersionsstandzeit 8 Tage; Folie nicht gewässert) bestehen keine Unterschiede (Abb. 11).

b) Klebpunkte von unbehandelten und gewässerten (anschließend getrockneten) DBS-haltigen Filmen (Abb. 11) unterscheiden sich nicht, da der DBS-Gehalt von Filmen beim Digerieren in Wasser weitgehend konstant bleibt (s. 2.).

Anders verhalten sich Filme mit DEP als Weichmacher. Nach fünfstündiger Elution und anschließender Trocknung weisen sie viel höhere Klebpunkte auf als unbehandelte Membranen (s. Tab. 15). Berücksichtigt man die 59 - 67% Weichmacherverluste während der Wässerung (s. 2.), so liegen die Werte exakt auf dem Kurvenverlauf in Abb. 12.

c) Die Klebpunkte stimmen zumindest bei DEP-Filmen erstaunlich gut mit den Glasübergangstemperaturen von ROWE und Mitarbeitern (167) überein (Abb. 12), so daß im folgenden die einfach zu bestimmenden Klebpunkte zur Filmcharakterisierung verwendet werden.

Für die Abweichungen Klebpunkt/T_g, die mit dem Weichmacher DBS auftreten, reicht die Erklärung, daß gelöster Arzneistoff in dem EC-Film noch enthalten ist, nicht aus (8, 142). Vielmehr müssen die experimentell ermittelten T_g-Werte angezweifelt werden. Zudem liegen entsprechende Softening Temperaturen (58), welche üblicherweise in den Bereich der T_g-Werte fallen, deutlich darüber.

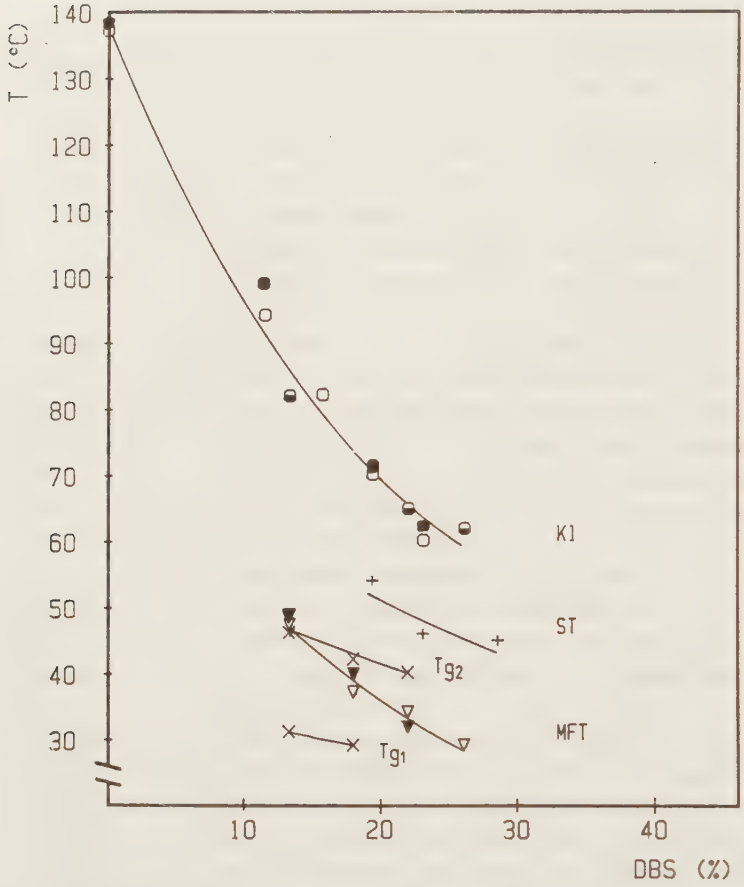


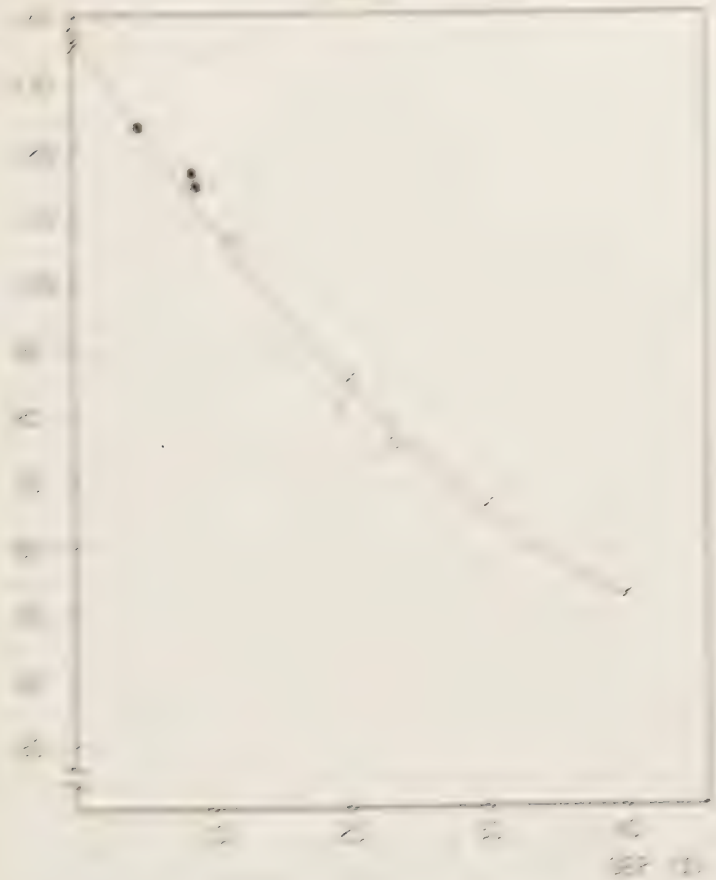
Abb. 11: Ergebnisse thermoanalytischer Untersuchungen von DBS-haltigen Filmen

Aus organischen Lösungen

O Kl = Klebpunkt vor Wässerung
● Kl = Klebpunkt nach Wässerung

Aus wäßrigen Dispersionen

⊖ Kl = Klebpunkt vor Wässerung
X T_{g1} = T_g-Werte (DSC) von Mikrokapselhüllen, ohne Nachtemperung
X T_{g2} = T_g-Werte (DSC) von Mikrokapselhüllen, mit Nachtemperung
\+ ST = Softening Temperatur (TMA) nach (58)
▽ MFT = Mindest-Filmbildetemperatur (Standzeit der Dispersion 0 Tage)
▼ MFT = Mindest-Filmbildetemperatur (Standzeit der Dispersion 8 - 23 Tage)



4.3. Mindest-Filmbildetemperatur (MFT)

Tab. 15 enthält die Daten von Untersuchungen nach der DIN -Norm 53787. Unterhalb der MFT besitzen die Folien Risse und zersplittern bei Abziehversuchen. Die einzelnen Bruchstücke sind indessen klar und durchscheinend, d.h. ein Weißpunkt nach DIN - der Lack erscheint weißlich trübe - wird oberhalb 15°C nicht gefunden. Die MFT von Dispersionen mit unterschiedlicher Standzeit differieren kaum bis auf diejenige mit dem höchsten DBS-Gehalt (26,1%; Tab. 15). Sie nehmen wiederum mit steigendem Weichmachergehalt der Dispersionen ab, liegen aber mit etwa gleichem Abstand erheblich unterhalb der Klebpunkte (Abb. 11).
Niedrige MFT-Werte im Vergleich zu T_g-Werten findet THIEMANN (190) bei Folien aus Polyvinylacetatdispersionen, kann aber die Ergebnisse nicht eindeutig interpretieren. BRODNYAN und KONEN (26) diskutieren als Ursache der beobachteten Differenzen zwischen MFT und T_g - mit steigender Polarität des Polymeren von -3°C bis +10°C - die weichmachende Wirkung des Wassers. Dieses liegt bei wäßrigen Dispersionen bis zur Filmbildung vor, von den Autoren wird seine Wirkung indessen nicht für ausreichend erachtet, vollständig die Unterschiede zu erklären. Dagegen sieht HOY (77) für ein bestimmtes Polymer das Verhältnis der Absoluttemperaturen von MFT und T_g als konstant an; diese Quotienten schwanken bei den von ihm untersuchten Latices zwischen 0,92 und 0,98. Entsprechende Rechnungen - Tab. 16 - liefern für die Ethylcellulose einen Quotienten von ca. 0,91, wobei die T_g-Werte durch Klebpunkte ersetzt werden.

Tab. 16: Quotienten MFT/Klebpunkt für DBS-haltige EC-Folien

Weichmacher-gehalt (%)	MFT[1] (K)	Klebpunkt[2] (K)	MFT/Klebpunkt
13,3	319,2	354,2	0,90
22,0	307,2	337,2	0,91
26,1	302,2	334,2	0,91

1) Dispersion ungelagert
2) Dispersion 8 Tage gelagert

Es bleibt die Frage offen, welcher Parameter - MFT, T_g oder Klebpunkt - als Maß für vollständige Verfilmung anzusehen ist. Darüber können die Freisetzungsverläufe von Mikrokapseln Aufklärung geben.

IV. Herstellung und Testung überzogener Guaifenesin-pellets

1. Guaifenesin als Modellarzneistoff - Charakterisierung

Guaifenesin - (R,S)-3-(2-Methoxyphenoxy)-1,2-propandiol, M_r = 198,2 - ist als Expektorans in einer Vielzahl von Kombinationspräparaten enthalten. ROBINSON und Mitarbeiter weisen bei akuten Atemwegsinfektionen reduzierte Hustenhäufigkeit und -intensität verbunden mit erhöhtem Sputumvolumen nach; außerdem ist von verminderter Viskosität des Sputums berichtet (164). CHODOSH (29) erkennt eine Effiziens auch bei chronischer Bronchitis infolge der erhöhten Wasserbindung des Sputums, des Anwachsens der Stickstoffsekretion und/oder der Oberflächenspannung des Speichels. Andere Berichte (72, 93) verneinen eine Wirkung bei chronischer Bronchitis oder obstruktiven Lungenerkrankungen bzw. zwiefeln sie an. Anwendungsgebiete, die allerdins in den Hintergrund treten, sind die Behandlung von Krampfzuständen der quergestreiften Muskulatur durch zentrale Wirkung (64) und der Abbau von Angst- und Spannungszuständen.

Bei Atemwegserkrankungen erfolgt 3-4 mal täglich eine Einnahme von 200 mg (76). Dies deutet darauf hin, daß konstante Blutspiegel erwünscht sind, berücksichtigt man die sehr rasche Resorption (t_{max} = 15 Minuten) und schnelle Elimination ($t_{1/2e}$ = 1 Stunde) nach peroraler Gabe einer Lösung (135).

Weitere Voraussetzungen für eine sinnvolle Retardierung von Guaifenesinpellets (115) sind die pH-unabhängige Resorbierbarkeit des Wirkstoffes und eine nicht zu hohe Einzeldosis. Durch das Fehlen dissoziierender Gruppen im Molekül ist die Resorption während der gesamten Magen-Dünndarmpassage gewährleistet. Der Umfang der Gesamtdosis D_{tot} = 450 mg (Berechnung s. 2.) liegt im akzeptablen Rahmen, geht man von hochkonzentrierten Arzneistoffpel-

lets aus.
Toxizitätserscheinungen aufgrund geringer therapeutischer Breite sind nicht zu befürchten, da selbst i.v.-Dosen von 1 g zu keinen Schädigungen führen (64, 87).
Der Metabolismus erfolgt nach KAUERT et al. (88) in der Leber zu o-Desmethylguaifenesin und Hydroxyguaifenesin, während VANDENHEUVEL,SMITH und SILBER (194) β-(2-Methoxyphenoxy)-Milchsäure als Hauptmetaboliten im Urin finden.

1.1. Löslichkeiten

Erwartungsgemäß hat der pH-Wert keinen Einfluß auf die Sättigungskonzentration von Guaifenesin (Tab. 17) ; es wird ein Mittelwert c_s = 33,5 g/100 ml bei Puffer der Ionenstärke μ = 0,1 bestimmt. Die hohe Löslichkeit gewährleistet, daß bei einer Retardierung durch einen Filmüberzug nicht die Arzeistoffauflösung in der Mikrokapsel den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Freisetzung darstellt sondern die Diffusion durch diesen Film.

Tab. 17: Sättigungskonzentrationen von Guaifenesin bei 37°C

	H_2O dem.	NaCl	NaCl/HCl pH 1,2	Phosphatpuffer pH 7,5
c_s(g/100 ml)	36,5	31,6	35,0	33,8
μ	0,0	0,1	0,1	0,1

1.2. Verteilungskoeffizienten

In Tab. 18 sind die Verteilungskoeffizienten (VK) DBS/Wasser, EC/Wasser und Filme/Wasser aufgelistet; sie werden bei verschiedenen Arzneistoffkonzentrationen der wäßrigen Phase bestimmt (s. Experimenteller Teil). Da die VK-Werte der weichmacherhaltigen Filme sehr streuen - der hohe, in die Berechnung eingehende Blindwert bedingt die Schwankungen - sind hier die Einzelwerte mitaufgeführt.

Tab. 18: Verteilungskoeffizienten von Guaifenesin zwischen organischer Phase und Wasser bei 37°C

Lipophile Phase	DBS	EC	DBS/ECW (Filme aus wäßr. Dispersionen)		
			13,3%	22,0%	26,1%
VK	0,42	3,3	2,7	2,7	2,7
s bzw. Einzelw.	0,01	0,37	3,4/2,0	3,5/1,9	3,7/1,7
n	3	5	2	2	2

Wider Erwarten verteilt sich das sehr gut wasserlösliche Guaifenesin in recht hohem Maß in die organischen Phasen hinein. Es ist weiterhin festzuhalten, daß die VK-Werte der weichmacherhaltigen Filme erwartungsgemäß gegenüber reiner EC abnehmen, die abfallende Tendenz mit steigendem Weichmachergehalt geht in der Streuung unter.
Übereinstimmende VK-Werte (VK > 1) bei unterschiedlich hohem Wassergehalt der Polymermembranen erhalten auch HUNKE und Mitarbeiter (78).

2. Konzeption der Depotarzneiform

2.1. Allgemeine Bemerkungen

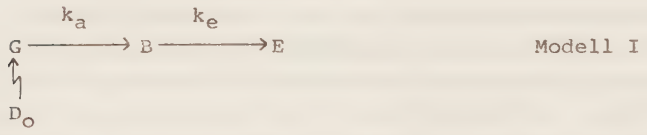
Zur Aufrechterhaltung eines konstanten Blutspiegels ist eine gleichbleibende Arzneistoffzufuhr, ähnlich derjenigen einer Infusion, notwendig, d.h. eine Freisetzungskinetik nach nullter Ordnung. Neben den Prinzipien der fortschreitenden Quellung eines Polymeren, dem Case-II-Transport, und der osmotischen Pumpe (18, 152) gewährleistet vornehmlich das Umhüllen eines hochkonzentrierten Wirkstoffkerns mit einem Film als Diffusionsbarriere (117) die konstante Freisetzung über eine gewisse Zeit. Die Einstellung der Freigaberate ist einerseits über die Wahl des Polymeren möglich (91, 128, 129, 210, 211), wobei dessen Permeabilität i.a. für eine therapeutische Anwendung zu niedrig sind. Andererseits läßt sich durch Einbau von wasserlöslichen Zuschlägen wie NaCl bzw. Weichmachern (123, 125, 126) oder Pigmenten (125) der Arzneistoffdurchtritt sehr gut steuern. Die Diffusion des Arzneistoffes durch die Hülle bleibt allerdings nur solange konstant, wie eine gesättigte Lösung im Kern vorliegt. Folgende Rahmenbedingungen müssen erfüllt sein (51):

- pH-Unempfindlichkeit des Überzugsmaterials
- keine Veränderung der Permeabilität der Hülle während der Dauer der Freisetzung, z.B. durch Quellung
- ausreichende Stabilität des Films gegen mechanischen und osmotischen Streß im GI-Trakt.

Die Aufteilung der Gesamtdosis auf Multiple Units bietet gegenüber den Single Unit-Arzneiformen den Vorteil einer besseren statistischen Verteilung während der GI-Passage (33), wodurch intra- und interindividuelle Schwankungen des Resorptionsverlaufes vermindert werden. Außerdem sind hohe lokale Konzentrationen des Wirkstoffes an bzw. in der Schleimhaut, die zu Irritationen führen können, unwahrscheinlich.

2.2. Pharmakokinetische Kenndaten

Die von MAYNARD und BRUCE (135) beschriebenen pharmakokinetischen Daten des Guaifenesin (s. 1.) werden per Analogrechnersimulierung nachvollzogen, ausgehend von einem offenen Ein-Kompartiment-Modell.



Modell I

D_o = Arzneistoffmenge, als Lösung p.o. gegeben
G = Arzneistoffmenge im GI-Trakt
B = Arzneistoffmenge im zentralen "Blut"-Kompartiment
E = Eliminierte Arzneistoffmenge
k_a = Geschwindigkeitskonstante 1. Ordnung der Resorption
k_e = Geschwindigkeitskonstante 1. Ordnung der Elimination

In Abb. 13 erkennt man, daß die Analogrechnersimulierung mit den Ergebnissen der Autoren gut übereinstimmt, wobei die in Tab. 19 aufgelisteten Kenndaten aus der Simulierung für die weiteren Berechnungen eingesetzt werden.

Tab. 19: Pharmakokinetische Kenndaten von Guaifenesin

k_a = 8,9 h^{-1} $t_{1/2a}$ = 5 min
k_e = 0,83 h^{-1} $t_{1/2e}$ = 50 min
Verteilungsvolumen V_f = 330 l

Für den Fall der peroralen Applikation eines Depots mit

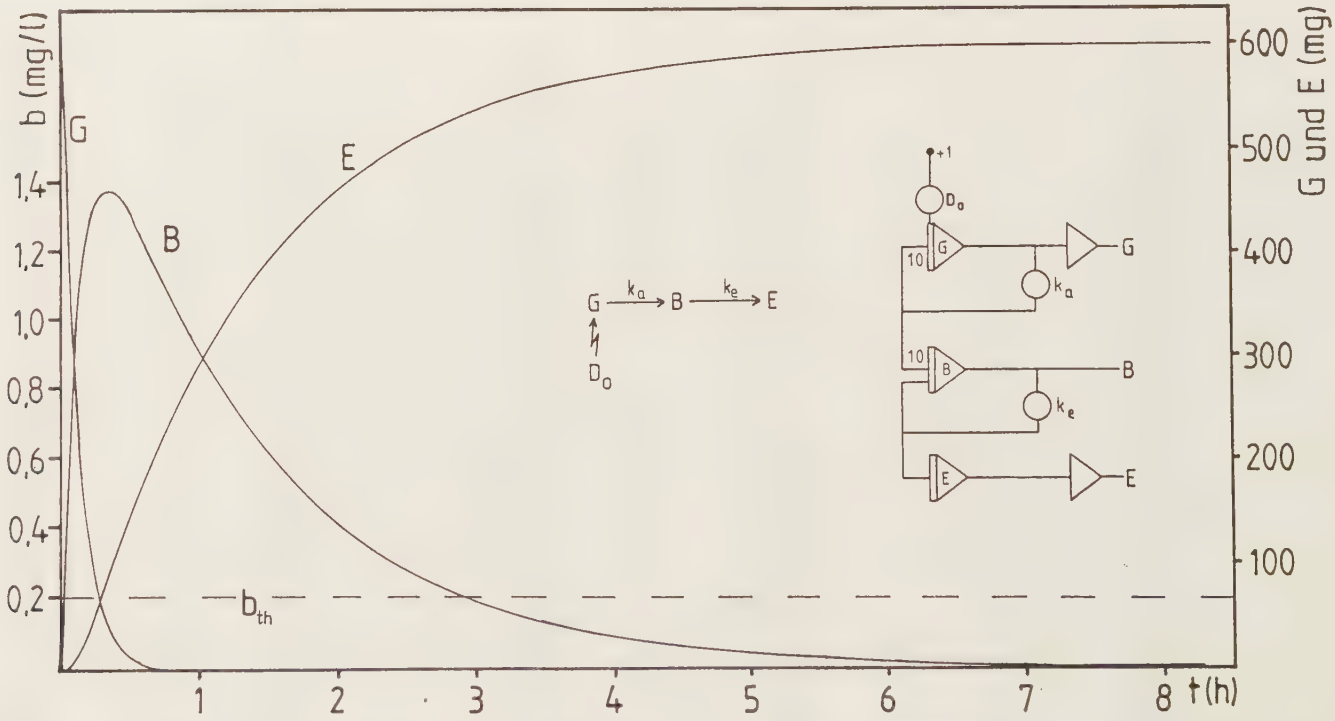


Abb. 13: Simulierung der Massen- bzw. Konzentrationsverläufe in GI-Trakt (G), Plasma (B) - zentrales Kompartiment - und Kompartiment der Elimination (E) nach Gabe einer Lösung (D_o = 600 mg; k_a = 8,9 h^{-1}; k_e = 0,83 h^{-1}) mit biologischem Modell und Analogrechnerschaltbild
b_{th}= angenommener therapeutischer Blutspiegel

konstanter Freigabe der Wirkstoffmenge D_m kann folgendes Modell herangezogen werden:

$$D_{m(t)} \xrightarrow{k_f^o} G \xrightarrow{k_a} B \xrightarrow{k_e} E \qquad \text{Modell II}$$

Der Arzneistoff wird mit gleichbleibender Geschwindigkeit aus einem Depot freigesetzt,

$$d\,D_{m(t)} / d\,t = - k_f^o \qquad \text{Gl. 3}$$

wobei k_f^o eine Geschwindigkeitskonstante nullter Ordnung darstellt. Aus der Integration von Gl. 3 ergibt sich:

$$D_{m(t)} = D_m - k_f^o \cdot t \qquad \text{Gl. 4}$$

Mit k_a und k_e lassen sich die Änderungen der verschiedenen Arzneistoffmassen G, B, E berechnen.

$$d\,G / d\,t = k_f^o - k_a \cdot G \qquad \text{Gl. 5}$$

$$d\,B / d\,t = k_a \cdot G - k_e \cdot B \qquad \text{Gl. 6}$$

$$d\,E / d\,t = k_e \cdot B \qquad \text{Gl. 7}$$

Unter der Voraussetzung, daß die Resorption des Arzneistoffs viel schneller erfolgt als dessen Freigabe aus der

Depotarzneiform, reduziert sich Modell II zu Modell III:

$$D_{m(t)} \xrightarrow{k_f^o} B \xrightarrow{k_e} E \qquad \text{Modell III}$$

Ein therapeutischer Blutspiegel b_{th} wird in Ermangelung eines Literaturwertes mit 0,2 mg/l angenommen, da somit eine Wirkung zumindest über 3 Stunden bei Gabe einer Lösung (Abb. 13) sicher gestellt wird (vgl. 1.).
Zur Erhöhung der Patientencompliance bei längerer Therapiedauer scheint ein Dosierungsintervall τ = 12 Stunden - Einnahme jeweils morgens und abends - günstig zu sein. Geht man von einer mittleren Magen-Dünndarm-Passagezeit t_v = 7 Stunden aus (heute eher 4 - 5 Stunden) (32), in der Resorption erfolgen kann, so tritt bei einer Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2e}$ = 50 Minuten keine Kumulierung des Guaifenesins ein, da nach ca. 5 Eliminationshalbwertszeiten der Arzneistoff nahezu quantitativ aus dem Körper ausgeschieden ist.
Im Steady-state-Zustand soll pro Zeiteinheit die ins zentrale Kompartiment anflutende Arzneistoffmenge gleich der eliminierten Wirkstoffmenge sein, so daß gilt:

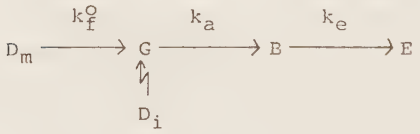
$$k_f^o = k_e \cdot B_{ss} \qquad \text{Gl. 8}$$
$$= k_e \cdot b_{ss} \cdot V_f = 54{,}8 \text{ mg h}^{-1}$$

B_{ss} = Arzneistoffmenge im zentralen Kompartiment im Steady-state, entspricht B_{th}

Mit Hilfe dieser Gleichung läßt sich die Depotdosis, die über den gesamten Freisetzungszeitraum t_v = 7 Stunden mit k_f^o freigesetzt wird, berechnen (39, 163a):

$$D_m = k_f^o \cdot t_v \qquad \text{Gl. 9}$$
$$= k_e \cdot b_{ss} \cdot V_f \cdot t_v = 384 \text{ mg}$$

Da sich aber bei alleiniger Gabe von D_m der therapeutische Blutspiegel frühestens nach 5 Eliminationshalbwertzeiten (= 250 Minuten) einstellt, ist es sinnvoll, die "Erhaltungsdosis" D_m mit einer "Initialdosis" D_i zu koppeln, aus welcher der Arzneistoff sofort verfügbar ist:



Modell IV

Die Initialdosis gewährleistet die rasche Einstellung des therapeutischen Blutspiegels b_{ss} , der dann durch langsame Freisetzung aus D_m konstant bleibt. Gemäß DOBRINSKA und WELLING (39) berechnet sich D_i

$$D_i = k_f^o / k_e = 66 \text{ mg} \qquad \text{Gl. 10}$$

und damit die Gesamtdosis $D_{tot} = D_i + D_m$

$$D_{tot} = k_f^o / k_e + k_f^o \cdot t_v = 450 \text{ mg} \qquad \text{Gl. 11}$$

In Abb. 14 ist für eine entsprechende Arzneiform die Blutspiegelkurve über 2 Dosierungsintervalle eingezeichnet. Zwar erfolgt zwangsläufig eine Fluktuation des Blutspiegels b, aber die Zeitspanne, in der $b = b_{th}$, ist

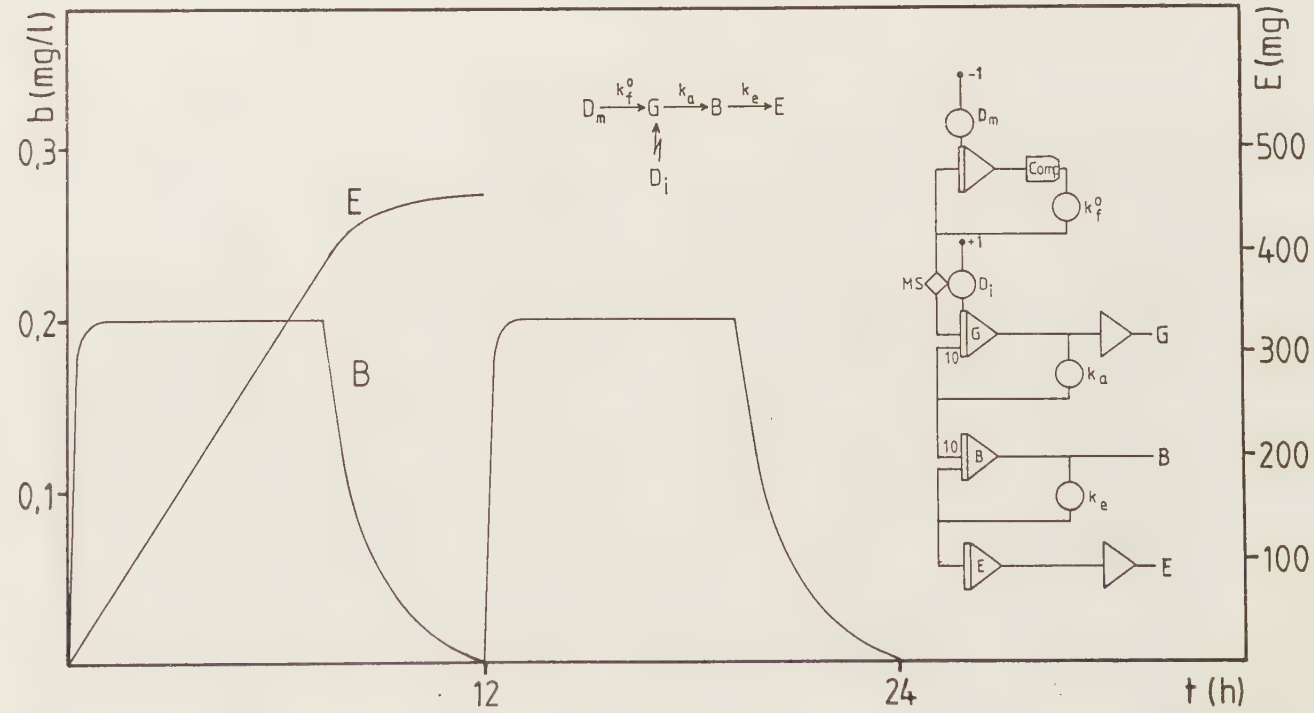


Abb. 14: Simulierung der Massen- bzw. Konzentrationsverläufe in Plasma (B) - zentrales Kompartiment - und Kompartiment der Elimination (E) nach Gabe einer Erhaltungsdosis D_m = 384 mg (k_f^o = 54,8 mg) in Kombination mit einer Initialdosis D_i = 66 mg mit biologischem Modell und Analogrechnerschaltbild

mit über 6 Stunden doppelt so lang wie bei der Lösung in Abb. 13, obwohl die Gesamtdosis nur 75% von D_o beträgt.

2.3. Arzneiformdimensionierung

Für die Arzneistoffdiffusion durch eine Mikrokapselhülle gilt das integrierte Ficksche Gesetz:

$$AS_{mi} / t_v = k^o_{fmi} = \frac{P \cdot F_{mi} \cdot c_s}{d} \qquad \text{Gl. 12}$$

$$D_m = n \cdot AS_{mi} \quad ; \quad k^o_f = n \cdot k^o_{fmi}$$

$$D_m / t_v = k^o_f = \frac{P \cdot n \cdot F_{mi} \cdot c_s}{d}$$

$$k^o_f = \frac{P \cdot F_{ges} \cdot c_s}{d} \qquad \text{Gl. 13}$$

AS_{mi} = durchschnittliche Arzneistoffmenge pro Mikrokapsel

k^o_{fmi} = Freisetzungskonstante nullter Ordnung für eine Mikrokapsel

F_{mi} = durchschnittliche Oberfläche einer Mikrokapsel

F_{ges} = durchschnittliche Oberfläche aller Mikrokapseln der Dosis D_m

n = Anzahl der Mikrokapseln der Dosis D_m

d = Dicke des Überzuges

P = effektiver Permeabilitätskoeffizient des Überzuges

An Hand dieser Gleichung lassen sich die Einflußgrößen bestimmen, deren Einstellung dem Galeniker die Möglichkeit bietet, die Freisetzung zu steuern (126)

- die Gesamtoberfläche aller Mikrokapseln $F_{ges}=n \cdot F_{mi}$
- die Überzugsdicke d
- die Permeabilität der Mikrokapselhüllen P.

Die Oberfläche F_{mi} bestimmt der Pelletdurchmesser, welcher normalerweise zwischen 0,8 und 1,2 mm liegt; die Anzahl der Mikrokapseln ließe sich zwar unter gleichzeitiger Abnahme der Arzneistoffkonzentration der Pellets variieren, man nimmt dann aber in Kauf, daß über einen längeren Freisetzungszeitraum in der Mikrokapsel nicht mehr c_s vorliegt.

Bei der Wahl der Überzugsdicke ist man einerseits dadurch gebunden, daß die Vollständigkeit der Hüllen garantiert sein muß, andererseits sind übermäßig dicke Überzüge unökonomisch. Es ist von einem Bereich 25 - 50 µm (12) auszugehen, eine Schichtdicke von 10 µm (107) stellt gerade für Überzüge aus wäßrigen Dispersionen wohl eine absolute Untergrenze dar.

Somit kommt der Einstellung der Filmpermeabilität entscheidende Bedeutung zu. Ein Schätzwert des zu erzielenden Permeabilitätskoeffizienten läßt sich errechnen, substituiert man F_{ges} in Gl.13. Unter der Annahme, daß die Pellets mit dem Radius r_p und der Scheindichte ϱ_s nahezu vollständig aus Arzneistoff bestehen, gilt (174):

$$F_{ges} = n \cdot F_{mi} \quad ; \quad F_{mi} = 4\pi r_p r_{mi}$$

r_{mi} = Mikrokapselradius

$$n = D_m / AS_{mi} = \frac{D_m}{V_p \cdot \varrho_s} = \frac{3 \cdot D_m}{4\pi r_p^3 \cdot \varrho_s} \qquad \text{Gl. 14}$$

$$P = \frac{k_f^o \cdot d \cdot r_p^2 \cdot \varrho_s}{3 \cdot c_s \cdot D_m \cdot r_{mi}}$$

$$= \frac{d \cdot r_p^2 \cdot \varrho_s}{3 \cdot c_s \cdot t_v \cdot r_{mi}} \qquad \text{Gl. 15}$$

Bei Vorgabe der Parameter d = 30 µm, c_s = 33,5 g/100 ml, t_v = 7 Stunden, r_p = 0,5 mm und ϱ_s = 1,33 g/ml (s. 3.2.) ergibt sich für Guaifenesin ein anzustrebender P-Wert von ca. $70 \cdot 10^{-10}$ $cm^2 \cdot s^{-1}$.

Diese Angabe basiert auf der Annahme exakter Größen r, t_v und der Aufrechterhaltung von c_s innerhalb der Mikrokapseln über den gesamten Zeitraum t_v. Tatsächlich sind Pellets nicht ideal rund und unterliegen einer Größenverteilung; auch die Passagezeit t_v ist variabel. Bei Freisetzungszeiten $t < t_v$ kommt es zum Absinken der Konzentration unter c_s in den Mikrokapseln. So wird bei den hergestellten Guaifenesinmikrokapseln (s. 4.) die Löslichkeit unterschritten, sobald mehr als 71% des Arzneistoffes freigesetzt sind. Danach sinkt die Freisetzungsgeschwindigkeit ab.

Bei der Konzeption von Mikrokapseln muß außerdem berücksichtigt werden, daß die Arzneistofffreigabe in-vivo langsamer erfolgt als in-vitro. Diese Befunde sind durch mehrere In-vitro/In-vivo-Vergleichsuntersuchungen von Depotarzneiformen (127, 136, 198) belegt und werden auf den Effekt der adhärierenden Schichten, die bei entsprechender Dicke eine zusätzliche Diffusionsbarriere ergeben, zurückgeführt (9). Somit verringert sich auch die Freisetzungskonstante nullter Ordnung k_f^o. Nach FÖRSTER (51) beträgt das Verhältnis der Freisetzungskonstanten in-vitro/in-vivo 1,46; das bedeutet, daß Mikrokapseln In-vitro den Arzneistoff um diesen Faktor schneller freige-

ben müssen, damit in-vivo nach 7 Stunden - Zeitraum der schnellen Resorption im GI-Trakt - die Erhaltungsdosis D_m = 384 mg vollständig entleert und eine hundertprozentige Bioverfügbarkeit gewährleistet ist. Dies hat zur Konsequenz, daß die Freigabezeit $t_{v(in-vitro)}$ um diesen Faktor gekürzt wird, so daß $t_{v(in-vitro)}$ = 7 h/1,46 = 4,8 h = 288 min.
Für den einzustellenden Permeabilitätskoeffizienten ergibt sich damit etwa ein Wert von $108 \cdot 10^{-10}$ $cm^2 \cdot s^{-1}$ (entsprechend einem k_f^o von 80,0 $mg \cdot h^{-1}$).

3. Pelletherstellung

Das von REYNOLDS (163) vorgestellte Marumerizer-Verfahren ist in besonderer Weise zur Fertigung von Pellets, welche als Ausgangsmaterial für verzögert freisetzende Mikrokapseln dienen, geeignet und demzufolge häufig verwendet (51, 58, 61, 154, 155). Die konventionell angeteigte Arzneistoff/Hilfstoffmasse wird mittels eines Extruders in kleine, längliche Stäbchen mit definiertem Radius abgeteilt, die anschließend im Marumerizer ausgerundet werden. Nach abschließender Hordentrocknung der Pellets erhält man Formlinge, die folgenden Anforderungen genügen sollen

- hoher Wirkstoffgehalt, geringer Hilfsstoffeinsatz
- hohe Abriebfestigkeit, die nur geringe Verluste beim Filmauftrag in der Wirbelschicht zur Folge hat
- schnelle Arzneistoffauflösung, welche die rasche Einstellung der Sättigungskonzentration in der Mikrokapsel gewährleistet
- enge Partikelgrößenverteilung bei annähernd runder Gestalt und glatter Oberfläche.

3.1. Fertigung mittels Marumerizer

Nachstehende Rezeptur erweist sich als geeignet:

Guaifenesin	4 kg
mikrokristalline Cellulose	0,2 kg
wäßrige Lösung von Polyvinyl-pyrrolidon 5%	1 kg

Entsprechend dieser Rezeptur werden drei Ansätze extrudiert (Lochscheibendurchmesser 1,1 mm) und in kleinen Anteilen bei Zugabe von Abstreumischung (Zusammensetzung entsprechend der Feststoffmischung der Rezeptur) im Marumerizer ausgerundet. Nach einer zwölfstündigen Hordentrocknung bei 40°C lassen sich die Pellets durch Siebung in Fraktionen auftrennen.

Tab. 20: Siebfraktionen der Guaifenesinpellets

Siebfraktion (µm)	Anteil (%)
> 1250	0,03
1000 - 1250	16,96
800 - 1000	47,69
630 - 800	18,57
< 630	16,75

3.2. Prüfung der Pellets

Neben der Bestimmung von Scheindichte ρ_s bei 20°C (1,33 g/ml), des Abriebs (5,2% in der Wirbelschicht über 25 Minuten; 0,6% im Tablettenabriebtester über 12 Minuten) und des Arzneistoffgehaltes (entspricht dem theoretischen Wert von 94,1%) ist noch die Auflösung des Arzneistoffes zu prüfen; nach spätestens 15 Minuten ist das Guaifenesin aus den Pellets vollständig in Lösung gegangen.

4. Mikrokapselherstellung mit DBS-haltigen EC-Dispersionen

Das Überziehen in der Wirbelschicht gehört heutzutage zu den am meisten erprobten und bewährten Umhüllungsverfahren, insbesondere wenn wäßrige Dispersionen als Ausgangsmaterial dienen (81, 158, 160, 166). Charakteristisch für die Wirbelschicht ist die schnelle Trocknung, die homogene Durchmischung und der gleichmäßige Lackauftrag des Sprühgutes; außerdem wird die Adhäsionsneigung stark herabgesetzt (106).

4.1. Optimierung des Sprühvorganges

Wichtige Einflußparameter sind Trocknungslufttemperatur, Luftdurchsatz, Sprühdruck, Sprührate und Sprührichtung. Orientierende Sprühversuche mit Zuckerpellets dienen zur Abklärung der optimalen Sprühbedingungen. Die Einstellung eines möglichst hohen Luftdurchsatzes erweist sich als notwendig, um das "Kleben" der Mikrokapseln zu vermeiden. Zwar werden dadurch die Pellets mechanisch etwas stärker beansprucht, aber gleichzeitig läßt sich der Sprühdruck reduzieren, welcher ab 0,1 MPa die Partikel geschoßartig gegen das Abdecksieb schleudert (Sprührichtung im Gleichstrom).
Als noch geeignet stellt sich eine Füllmenge von 200 - 300 g heraus, während bei geringerem Pelleteinsatz das Aufwirbeln zu heftig wird, da ein Mindestsprühdruck zur Dispersionsvernebelung erforderlich ist. Die Trocknungstemperatur sollte nicht über 45 - 50°C heraufgefahren werden, anderenfalls tritt sofortiges Verkleben der Mikrokapseln miteinander oder mit der Sprühturmwand auf. Ohne daß es zu diskontinuierlichem, stoßweisem Sprühen bzw. zu einer Überfeuchtung der Mikrokapseln kommt, kann sich die Sprührate in einem Bereich von 1 - 3 $g \cdot min^{-1}$ bewegen. Somit ergeben sich folgende optimierte Sprühbedingungen

für die Hauptversuche (Tab. 21).

Tab. 21: Sprühbedingungen der Hauptversuche

Wirbelschichtgerät	Strea I, Aeromatic^R
Füllmenge	200 - 300 g
Luftdurchsatz	186 - 190 $m^3 \cdot h^{-1}$
Sprühdruck	0,04 - 0,06 MPa
Sprührate (Gleichstrom, Zweistoffdüse)	3 $g \cdot min^{-1}$ (Hauptphase)
Sprühdauer	40 - 60 min

4.2. Durchführung der Hauptversuche

Zu Beginn des Filmauftrages wird mit einer niedrigen Sprührate (ca. 1$g \cdot min^{-1}$) gearbeitet, um Verluste durch Anlösen der Kerne zu vermeiden. Danach läßt sich die Sprührate in der Hauptphase ohne Gefahr des Verklebens auf ca. 3 $g \cdot min^{-1}$ steigern. Anschließend erfolgt eine fünfminütige Nachtrocknung in der Wirbelschicht.
Ein Teil des Produktes wird gesiebt und ohne weitere Nachbehandlung dicht verschlossen gelagert (Raumtemperatur), der Rest wird einer zusätzlichen Nachtemperung unterworfen. Die Nachtemperungszeit beträgt 1 Stunde bei unterschiedlichen Temperaturen auf einer Horde in einem belüfteten Trockenschrank. Hiernach werden die Mikrokapseln, die besonders bei hohen Weichmachergehalten und hohen Nachtemperungstemperaturen an der Horde kleben bzw. miteinander verhaftet sind, gesiebt und abgefüllt. In Tab. 22 sind zur besseren Übersicht die mit Guaifenesinpellets (2 Fraktionen: Ø 0,8 - 1,0 bzw. 1,0 - 1,25 mm) hergestellten Mikrokapselchargen aufgelistet.
Die versprühte Lackmenge (bezogen auf eingesetzte Pelletmenge) beträgt bei den Ansätzen A bis E im Mittel 14,6%

bei den Ansätzen F_1 bis K 21,9% (s. Experimenteller Teil, Tab. 40). Für die Ansätze F_2 und F_3 mit einem Lackauftrag von 31,7 bzw. 69,6% verlängert sich die Sprühdauer auf 78 bzw. 95 Minuten. Ein Teil des Ansatzes B wird nach dem Sprühprozeß über 20 Minuten im Sprühturm bei einer Betttemperatur von 54°C nachgetempert. Als erfolgreiche Maßnahme, um bei solchen Temperaturen das Verkleben zu verhindern, stellt sich das zusätzliche Versprühen von Wasser (6,6 $g \cdot min^{-1}$) heraus (Ansatz B: Fraktion mit Nachtemperung in der Wirbelschicht; Tab. 22).

Tab. 22: Untersuchte Guaifenesinmikrokapseln

Ansatz	DBS/FGW (%)	Standzeit(d)	Nachtemperung je 1h 40,44,50,68°C
Pellet- bzw. Mikrokapseldurchmesser 1,0 - 1,25 mm			
A	23,1	57	o.T.*,50,68
B	11,5	8	o.T.*,50,68;54**
C	19,4	10	o.T.*,50,68
D	11,5	0	o.T.*,40,50,68
E	19,4	0	o.T.*,40,50,68
Pellet- bzw. Mikrokapseldurchmesser 0,8 - 1,0 mm			
F_1	11,5	0	o.T.*,68
F_2	11,5	0	68
F_3	11,5	0	68
G	19,4	10	o.T.*,68
H	15,7	4,5	o.T.,44,68
I	15,7	4,5	o.T.,44,68
K	15,7	4,5	44,68

* o.T. = ohne Temperung, ** Nachtemperung in der Wirbelschicht

4.3. Kenndaten der Mikrokapseln

Von den Mikrokapseln werden der Arzneistoffgehalt und lichtmikroskopisch die Filmdicke bestimmt; die entsprechenden Werte sind in Tab. 23 aufgeführt. Es ist festzustellen, daß nur ein sehr kleiner Verlust sowohl an Pelletmasse als auch an versprühter Lacksubstanz auftritt, was sich auch in dem durchschnittlichen Verlust (bestimmt durch sofortiges Auswiegen sämtlicher Mikrokapseln nach dem Lackauftrag in der Wirbelschicht) aller Ansätze von 2,6% (1,7 - 4,6%) des Sollgewichtes ausdrückt.

Tab. 23: Gemittelte Kenndaten der Mikrokapseln (MK) mit dem Arzneistoff Guaifenesin (einschließlich Variationsbreite)

Ansatz	Lackmenge*(%) theor.	aufgetr.	Dicke d (µm)	Arzneistoffgehalt*(%) theor.	bestimmt
Mikrokapseldurchmesser 1,0 - 1,25 mm					
A -E	12,7	13,2	36 (28-43)	82,1	81,7 (78,1-83,1)
Mikrokapseldurchmesser 0,8 - 1,0 mm					
F_1-K	18,0	18,1	39 (33-45)	77,2	77,1 (75,6-78,3)
F_2	24,1	25,3	62 (55-68)	71,5	70,3 (70,1-70,9)
F_3	41,1	41,3**	114 (108-120)	55,4	55,2 (54,9-55,5)

* bezogen auf das MK-Gewicht, ** bestimmt an der Fraktion 1,0 - 1,25 mm

Betrachtet man sich die Einzelwerte der Mikrokapselansätze A - E (Tab. 24), so wird ersichtlich, daß weder Weichmachergehalt der Dispersion noch die Füllmenge an Pellets den Filmauftrag beeinflussen.

Tab. 24: Detaillierte Kenndaten der Ansätze A - E (einschließlich Variationsbreite)

Ansatz	DBS/FGW (%)	Arzneistoffgehalt (%)	Überzugsdicke (µm)
A	23,1	n.u.	37 (33 - 40)
B	11,5	82,6 (82,1 - 83,1)	33 (28 - 38)
C	19,4	81,9 (81,2 - 82,6)	38 (35 - 40)
D	11,5	81,2 (78,1 - 82,6)	35 (30 - 40)
E	19,4	81,1 (79,9 - 82,6)	38 (33 - 43)

4.4. Arzneistoffpermeation durch den Überzug während der Mikrokapsellagerung

Auf den Guaifenesinmikrokapseln bzw. auf den Innenwänden der Aufbewahrungsgefäße bildet sich allmählich ein weißer, pulvriger Belag, welcher mit der Lagerzeit zunimmt. Eine Probe (aus Ansatz E, 1 Stunde Nachtemperung bei 68°C, 17 Monate Lagerzeit) läßt sich spektralphotometrisch und mittels Schmelzpunkt (75,5°C) als Guaifenesin identifizieren. Der von reinem Guaifenesin (Schmelzpunkt 79,0°C) abweichende Wert ist mit einer Schmelzpunktdepression durch "mitausgeschwitzte" Emulgatoren erklärbar. Die Arzneistoffeinwanderung respektive Permeation durch den Überzug während der Mikrokapsellagerung muß demnach bei der Konzeption einer Filmrezeptur beachtet werden (z.B. Prüfung der Arzneistofflöslichkeit im Weichmacher). Eine Migration von Wirkstoff aus überzogenen Kernen an die Oberfläche (6) bzw. von in Ethylcelluloseüberzügen eingebautem Arzneistoff in den Kern - sozusagen in "Gegenrichtung" (8) - ist bereits bekannt.

5. Guaifenesinfreisetzung

5.1. Durchführung und Auswertung

Zur Prüfung der Arzneistofffreisetzung dient die Dissolution Test-Apparatur nach USP XXI mit dem Paddle- bzw. Basket-Einsatz (1000 ml Freisetzungsmedium bei 37±1°C; soweit nichts anderes angegeben: entmineralisiertes Wasser). Die Freisetzung wird über 208 Minuten ($t_{v,in\text{-}vitro}$) untersucht (s. 2.3.). Die k_f^0-Werte berechnen sich aus dem linearen Bereich der Freisetzungskurven - nach einer Anlaufphase von 30 Minuten, in der sich die Sättigungskonzentration im Kern aufbaut und der stationäre Zustand erreicht ist. Wie schon in 2.3. erwähnt, muß die konstante Freigabe enden, sobald 71% Arzneistoff (273 mg) freigesetzt sind. Daher erfolgt die Ermittlung der k_f^0-Werte maximal bis zu dem entsprechenden Zeitpunkt. Aus den k_f^0 - Werten lassen sich die Permeabilitätskoeffizienten P unter Berücksichtigung der Oberfläche F_{ges}, der Sättigungskonzentration c_s und der Filmdicke d berechnen.

5.2. Verfahrensmäßige Einflußgrößen

5.2.1. Rührgeschwindigkeit

Die Rührgeschwindigkeit beträgt bei allen Freisetzungen durchgehend 170 min^{-1}. Sie ist erforderlich, da sonst - speziell bei Chargen mit hohem Weichmachergehalt des Überzuges - kurz nach Eingabe ein Verkleben der Mikrokapseln im Freigabegefäß einsetzt; es bildet sich am Boden ein Kegel, in welchem die einzelne Mikrokapsel sich nicht mehr frei bewegen kann. Ein Vergleich mit langsameren Rührgeschwindigkeiten bei Mikrokapseln mit 15,7% DBS (Ansatz H-1 Stunde 44°C Nachtemperung-6 Monate Lagerzeit, entmineralisiertes Wasser) läßt indessen keine Abhängig-

keit der Freisetzung von der Umdrehungszahl erkennen (Tab. 25).

Tab. 25: Einfluß der Rührgeschwindigkeit auf k_f^o

Rührgeschwindigkeit (min^{-1})	80	100	120	150	170
k_f^o ($mg \cdot h^{-1}$)	27,2	27,2	26,6	27,1	26,7

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit früheren Untersuchungen an derselben Freisetzungsapparatur (126); erst ab sehr kleiner Rührergeschwindigkeit (30 min^{-1}) verkleinert sich k_f^o, d.h. die sich aufbauende adhärierende Schicht verringert die Wirkstofffreigabe. Einen relativ starken Rührgeschwindigkeitseffekt selbst bei sehr hohen Umdrehungszahlen (200-500 min^{-1}) beschreiben SENJKOVIC und JALSENJAK (174); sie benutzen aber ein nicht normiertes Freisetzungsmodell.
Die Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Freisetzung wird an jeweils 5 Proben (Ansatz H-1 Stunde 44°C Nachtemperung-Lagerzeit der Mikrokapseln 20-29 Tage) an 4 verschiedenen Tagen untersucht. Die Übereinstimmung ist gut, $k_f^o = 26,1\ mg \cdot h^{-1}$, $s_{rel} = 5,2\%$ (n = 20). Damit zeigt sich auch, daß die Mikrokapselhülle die Arzneistofffreisetzung tatsächlich steuert (s. 3.2.). Der Einfluß der Lagerzeit kann als unbedeutend betrachtet werden (s. 9.).

5.2.2. Reproduzierbarkeit der Mikrokapselherstellung

In Abb. 15 (P-Werte s. Tab. 26; der potentielle Lagerzeiteinfluß der Mikrokapseln ist zu vernachlässigen - s. 9.) sind die Freisetzungsdaten von 2 verschiedenen Herstellungsansätzen wiedergegeben. Die P-Werte (n = 2 - 5 Freisetzungsversuche) belegen eine hinreichende Reproduzier-

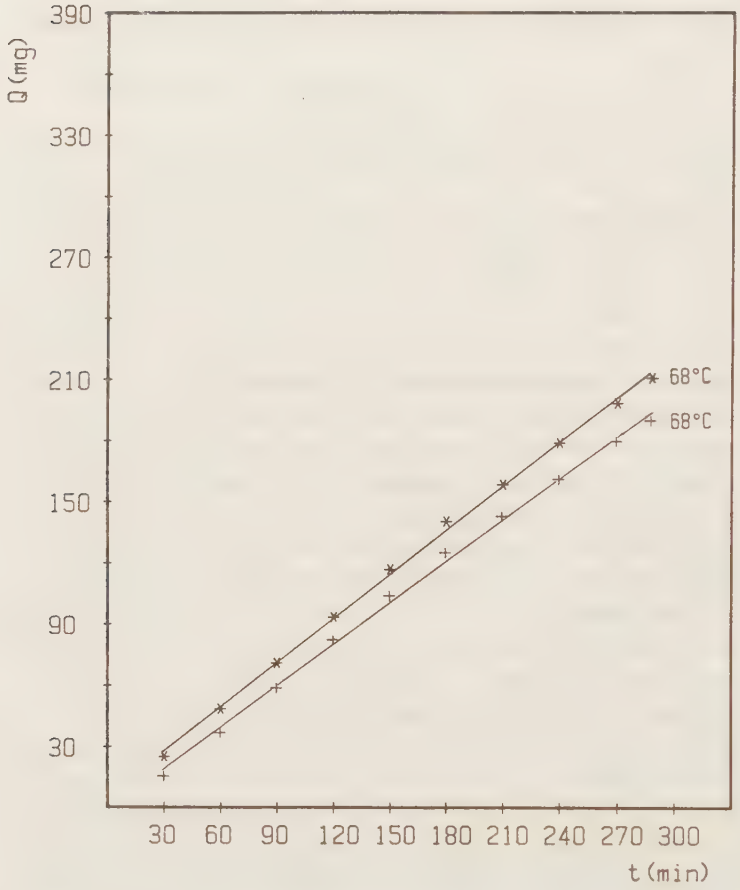


Abb. 15: Vergleich der Guaifenesinfreisetzung an zwei gleichen Ansätzen (Reproduzierbarkeit)
15,7% DBS-Gehalt, 4,5d Dispersionsstandzeit, 1h68°C Nachtemperung
* Ansatz I, 49d Lagerzeit der Mikrokapseln
\+ Ansatz K, 32d Lagerzeit der Mikrokapseln
Freisetzungsbedingungen: Paddle USP XXI, 170 min^{-1}, 1 l entmineralisiertes Wasser, 37 ± 1°C, D_m = 384 mg

barkeit des Herstellungsprozesses in der Wirbelschicht. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen daß zwei verschiedene Aquacoatmuster eingesetzt wurden. Sie liefern demnach identische Mikrokapseln.

Tab. 26: Prüfung der Reproduzierbarkeit der Mikrokapselherstellung
DBS-Gehalt 15,7%, n = 2 - 5, entmineralisiertes Wasser

	Ansatz I-1h68°C 49 d MK-Lagerzeit	Ansatz K-1h68°C 32 d MK-Lagerzeit
$\overline{P}$ $\cdot 10^{10}(cm^2s^{-1})$	56	53
P_{min} $\cdot 10^{10}(cm^2s^{-1})$	55	52
P_{max} $\cdot 10^{10}(cm^2s^{-1})$	56	53

Im folgenden sollen an den Ansätzen A - E die Einflußnahme der Temperungstemperatur, Weichmachergehalt der Dispersion, Dispersionsstandzeit und Lagerzeit der Mikrokapseln auf die Hüllenpermeabilität der Mikrokapseln untersucht werden (P-Werte Tab. 27 und 27a). Die Einzelfraktionen sind fortan zur Vereinfachung abgekürzt mit Ansatzbezeichnung (A, B, usw.), Art der Nachtemperung (o.T. = ohne Temperung; z.B. 1h40°C = eine Stunde Hordentemperatur bei 40°C) und Lagerdauer der Mikrokapseln (d, m, a entsprechend für Tag, Monat, Jahr); z.B. bezeichnet B-1h68°C-20/40d die Fraktion des Ansatzes B, welche eine Stunde bei 68°C nachgetempert und 20 bis 40 Tage bis zur untersuchten Freisetzung gelagert ist. Es soll nochmals darauf hingewiesen werden, daß alle Ansätze A bis E ca. 50 Minuten bei einer Bettemperatur von 40°C in der Wirbelschicht (s. dazu Experimenteller Teil, Tab. 40) besprüht werden und der Zusatz "o.T." allein auf eine fehlende Nachtemperung hinweist.

Tab. 27: Permeabilitätskoeffizienten $\cdot 10^{10}$ ($cm^2 \cdot s^{-1}$) - Mittelwert $\bar{P}$ und Extrema P_{min}, P_{max} - von Guaifenesin für Mikrokapselhüllen

Ansatz	Temp.-temper.	Lagerzeit der MK 20 - 41 d $\bar{P}$	20 - 41 d P_{min} - P_{max}	1 - 1,5 a $\bar{P}$	1 - 1,5 a P_{min} - P_{max}
A 23,1% DBS,	o.T.	64	63 - 65	66	Einzelwert
57 d Standzeit	50°C	82	Einzelwert	70	Einzelwert
d. Dispersion	68°C	89	Einzelwert	67	67 - 67
B 11,5% DBS,	o.T.	237*	221 - 252	206*	197 - 212
9 d Standzeit	50°C	n.u.		60	57 - 64
d. Dispersion	54°C	39	38 - 39	41	41 - 41
	68°C	35	35 - 36	30	28 - 31
C 19,4% DBS,	o.T.	55	53 - 58	51	49 - 52
9 d Standzeit	50°C	78	76 - 79	n.u.	
d. Dispersion	68°C	79	76 - 81	70	Einzelwert
D 11,5% DBS,	o.T.	222*	212 - 240	173*	159 - 184
0 d Standzeit	40°C	135*	136 - 140	n.u.	
d. Dispersion	50°C	36	35 - 38	36	36 - 36
	68°C	40	39 - 40	35	35 - 36
E 19,4% DBS,	o.T.	44	41 - 46	40	40 - 41
0 d Standzeit	40°C	54	53 - 56	40	38 - 42
d. Dispersion	50°C	68	68 - 68	51	51 - 52
	68°C	65	65 - 66	58	55 - 60

* Lineare Regression zwischen 30 und 60 Minuten

Tab. 27a: Permeabilitätskoeffizienten $\cdot 10^{10}$ ($cm^2 \cdot s^{-1}$) - Mittelwert $\bar{P}$ und Extrema P_{min}, P_{max} - von Guaifenesin für Mikrokapselhüllen
Lagerzeit der Mikrokapseln 14 - 58 d

Ansatz	Temp.-temper.	$\bar{P}$	P_{min} - P_{max}
F_1 11,5% DBS,	o.T.	143*	141 - 146
0 d Standzeit	68°C	44	43 - 44
d. Dispersion			
F_2 11,5% DBS,	68°C	54	52 - 56
0 d Standzeit	68°C**	43	Einzelwert
d. Dispersion			
F_3 11,5% DBS,	68°C	67	66 - 68
0 d Standzeit	68°C**	51	49 - 52
d. Dispersion			
G 19,4% DBS,	o.T.	61	61 - 62
9 d Standzeit	68°C	122	121 - 123
d. Dispersion			
H 15,7% DBS,	o.T.	29	28 - 30
4,5 d Standzeit	44°C	34	31 - 37
d. Dispersion	68°C	60	59 - 61
I 15,7% DBS,	o.T.	33	32 - 33
4,5 d Standzeit	44°C	38	37 - 39
d. Dispersion	68°C	56	55 - 56
K 15,7% DBS,	44°C	25	25 - 26
4,5 d Standzeit	68°C	53	52 - 53
d. Dispersion			

* Lineare Regression zwischen 30 und 60 Minuten,
** Mikrokapseldurchmesser 1,0 - 1,25 mm

6. Nachtemperung und Permeabilität

Abb. 16 - 19 zeigen, ergänzt durch Abb. 20, die Freisetzungskurven (Mittelwerte aus n = 2-6 Versuchen) in Abhängigkeit von der Nachtemperung bei unterschiedlichem Weichmachergehalt, Standzeit der weichmacherhaltigen Dispersion und Mikrokapsellagerzeit. Diese Kurven sind über den Zeitraum von 288 Minuten zum größten Teil linear, in einigen Fällen werden aber gekrümmte Verläufe beobachtet. Der gekrümmte Verlauf ist die Summenkurve einer breiten Verteilung von unterschiedlichen Freisetzungsgeschwindigkeiten einer Mikrokapselpopulation (73, 74, 125, 191). Die Steilheit der gekrümmten Kurven spiegelt das Vorhandensein von Makroporen (Rissen) wieder. Abweichungen vom linearen Verlauf treten bereits bei freigesetzten Anteilen unter dem Grenzwert von 71% auf (= 273 mg, s. 2.3.; gepunktete Linie in den folgenden Abbildungen); das gilt größtenteils auch für die anderen Kurven, wenn der Gesamtverlauf betrachtet wird (s. Abb. 21).
Am deutlichsten läßt sich der Temperatureinfluß bei Gegenüberstellung der Freisetzungen mit flacherem Anstieg und denjenigen, die einem steilen Verlauf besitzen, erkennen (Abb. 16 - 19); die letzteren stammen alle von Ansätzen mit 11,5% DBS-Gehalt, ohne Nachtemperung (o.T.) bzw. Nachtemperung bei 40°C (1h40°C). Ihre Freisetzungsverläufe zeigen eine höhere Variationsbreite als diejenigen von Mikrokapselfraktionen mit flachem Freisetzungsverlauf (s. $\bar{P}$-Werte, Tab. 27). Bei höheren Temperungen erreicht man eine Verzögerung der Freisetzung.

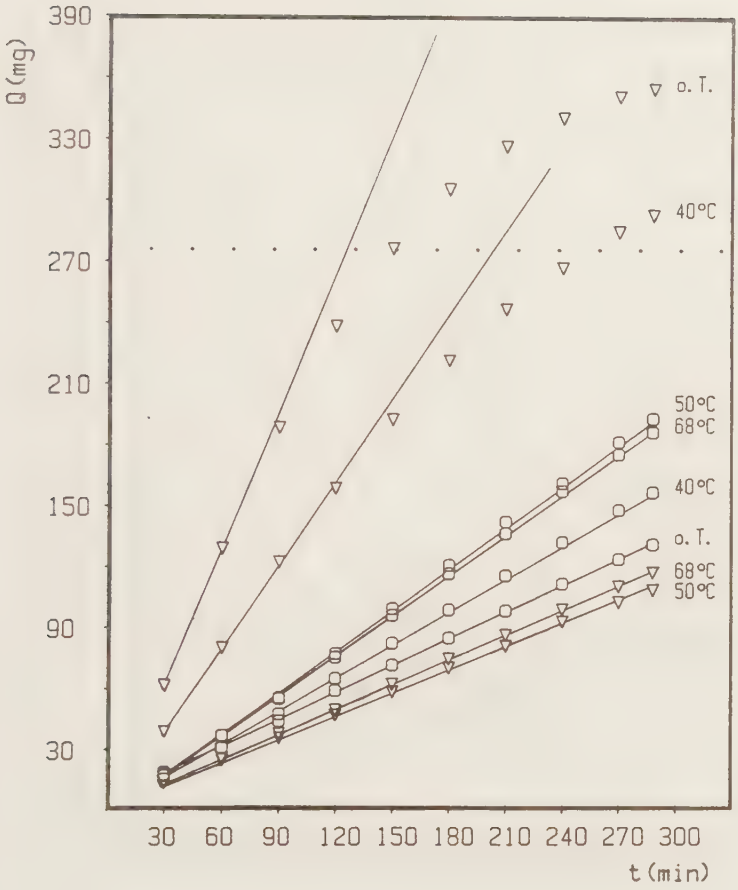


Abb. 16: Freisetzung von Guaifenesinmikrokapseln in Abhängigkeit von Nachtemperung und Weichmachergehalt
0d Dispersionsstandzeit, 20 - 30d Lagerzeit der Mikrokapseln
▽ Ansatz D, 11,5% DBS-Gehalt
o Ansatz E, 19,4% DBS-Gehalt
Freisetzungsbedingungen s. Abb. 15

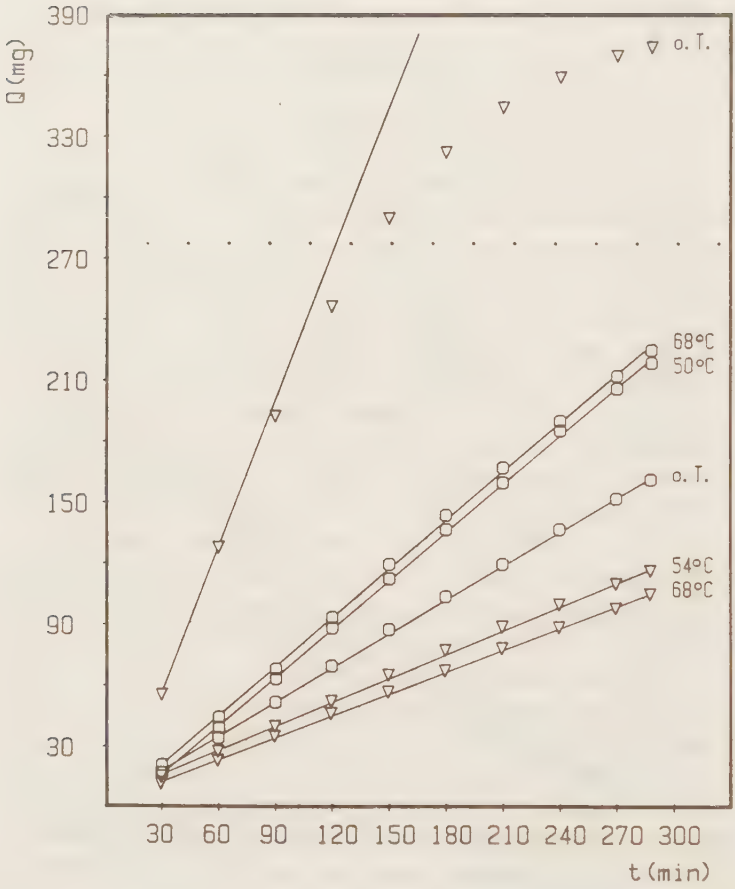


Abb. 17: Freisetzung von Guaifenesinmikrokapseln in Abhängigkeit von Nachtemperung und Weichmachergehalt
9d Dispersionsstandzeit, 20 - 30d Lagerzeit der Mikrokapseln
▽ Ansatz B, 11,5% DBS-Gehalt
○ Ansatz C, 19,4% DBS-Gehalt
Freisetzungsbedingungen s. Abb. 15

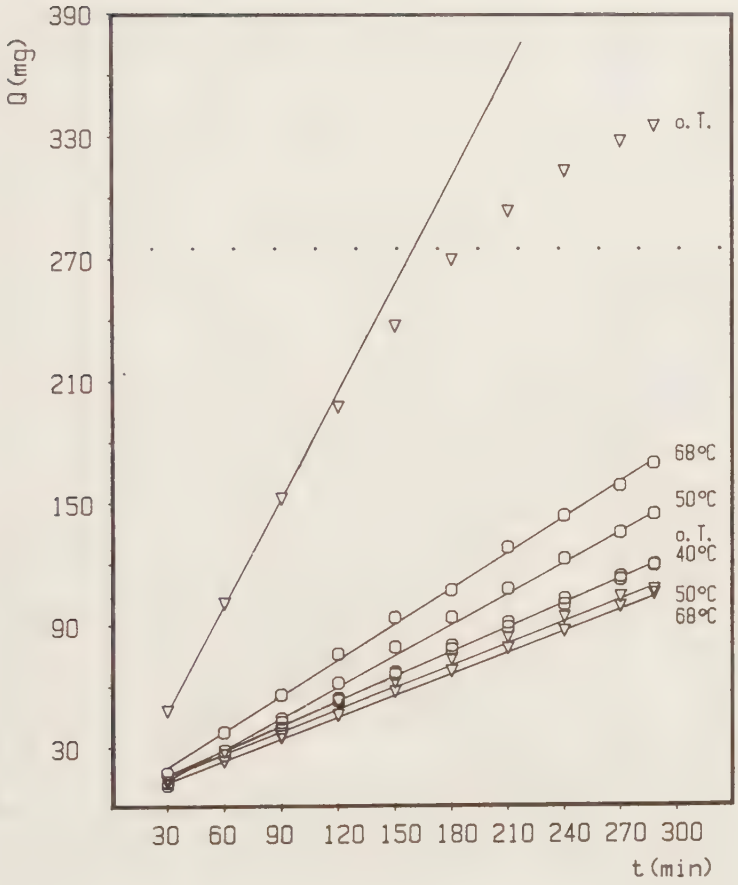


Abb. 18: Freisetzung von Guaifenesinmikrokapseln in Abhängigkeit von Nachtemperung und Weichmachergehalt
0d Dispersionsstandzeit, 1 - 1,5a Lagerzeit der Mikrokapseln
▽ Ansatz D, 11,5% DBS-Gehalt
o Ansatz E, 19,4% DBS-Gehalt
Freisetzungsbedingungen s. Abb. 15

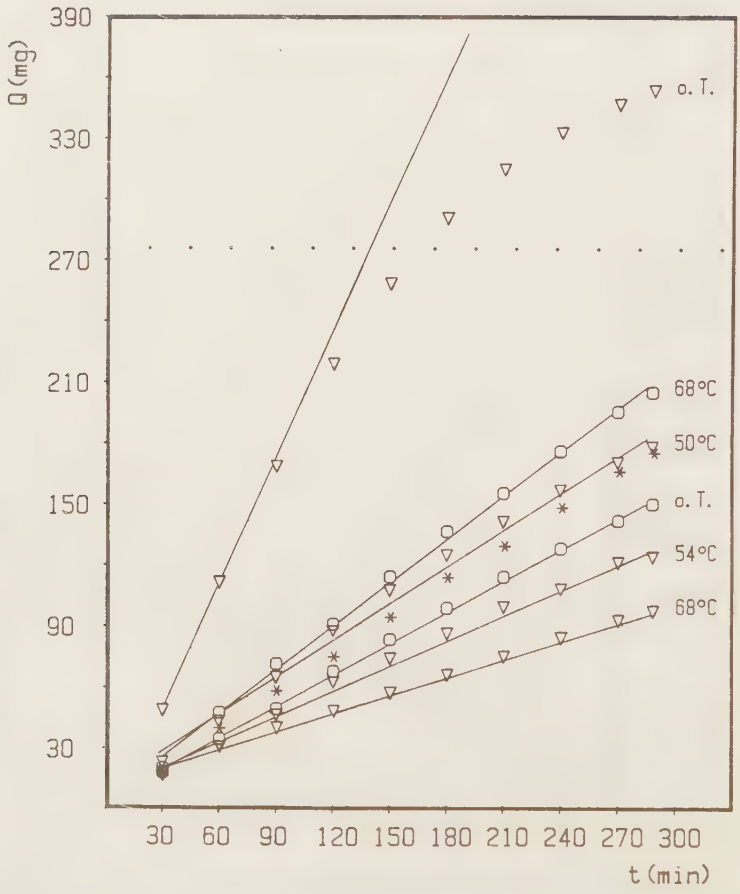


Abb. 19: Freisetzung von Guaifenesinmikrokapseln in Abhängigkeit von Nachtemperung und Weichmachergehalt 9d Dispersionsstandzeit, 1 - 1,5a Lagerzeit der Mikrokapseln

- ▽ Ansatz B, 11,5% DBS-Gehalt
- o Ansatz C, 19,4% DBS-Gehalt
- * Ansatz C, 19,4% DBS-Gehalt, 30 min Nachtemperung bei 68°C

Freisetzungsbedingungen s. Abb. 15

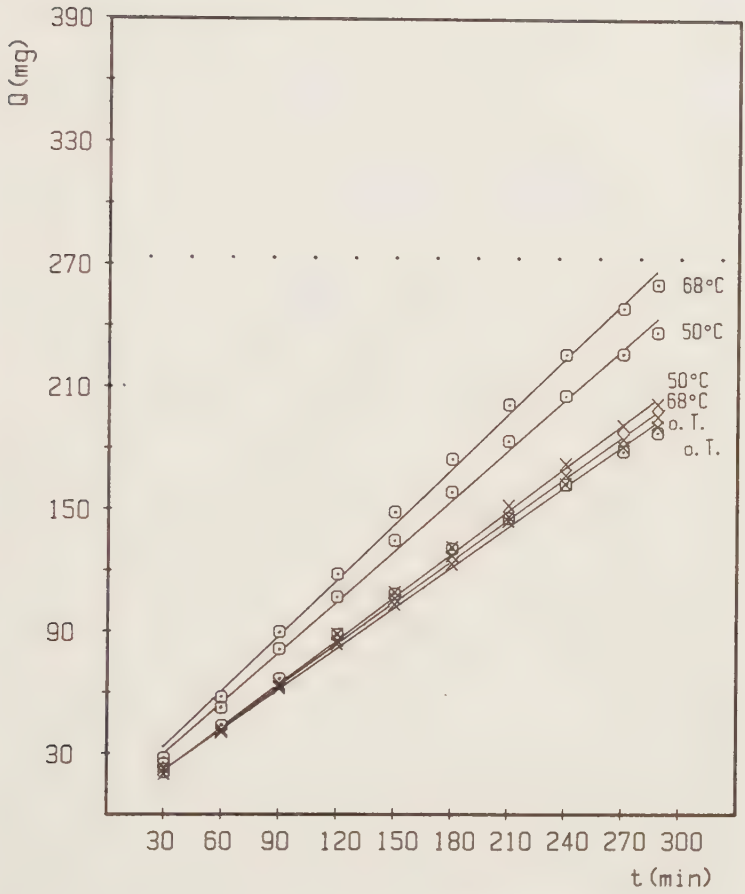


Abb. 20: Freisetzung von Guaifenesinmikrokapseln (Ansatz A, 23,1% DBS, 57d Dispersionsstandzeit) in Abhängigkeit von Nachtemperung und Lagerzeit der Mikrokapseln
⊙ Lagerzeit der Mikrokapseln: 40 - 41d
x Lagerzeit der Mikrokapseln: 1,5a
Freisetzungsbedingungen s. Abb. 15

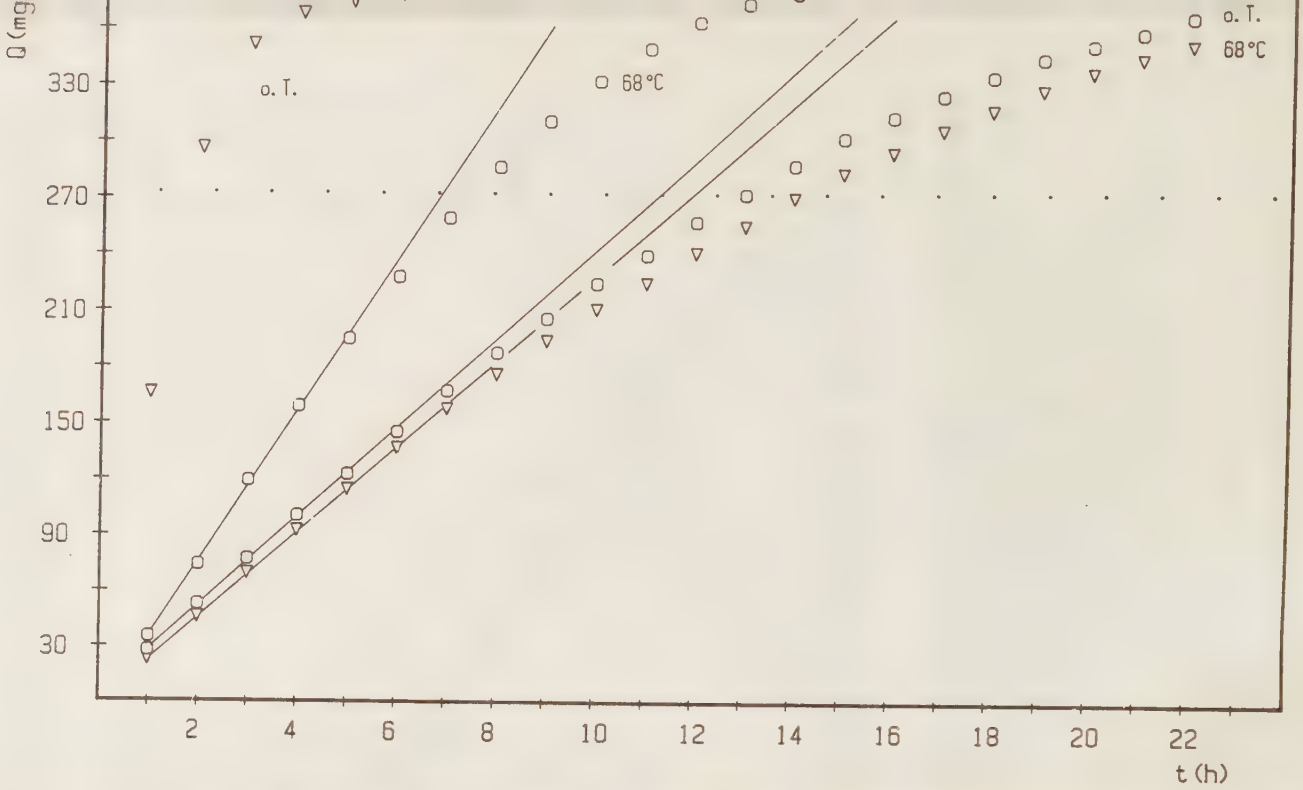


Abb. 21: Freisetzung von Guaifenesinmikrokapseln in Abhängigkeit von Nachtemperung und Weichmachergehalt
0d Dispersionsstandzeit, 64 - 69d Lagerzeit der Mikrokapseln (Freisetzungsbedingungen s. Abb. 15
▽ Ansatz D, 11,5% DBS-Gehalt
○ Ansatz E, 19,4% DBS-Gehalt

In Abb. 22 und 23 sind die $\bar{P}$-Werte in Abhängigkeit von der Temperungstemperatur (Mikrokapsellagerzeit 20 - 41 Tage) aufgetragen und außerdem die MFT-Werte markiert. Aus Abb. 22 wird ersichtlich, daß die MFT (46°C für 11,5% DBS) überschritten werden muß, damit sich ein kontinuierlicher Film ausbilden kann, der die Freisetzung kontrolliert ("Verschmelzung" auf Molekülebene im Sinne der Autohäsionstheorie - optimale Filmbildung - (B.III.4.2.1.).

Unterhalb der MFT bilden sich höchstens rissige Überzüge, die eine schnelle Freisetzung bedingen. Die Befunde aus Abb. 22 werden durch Abb. 23 bestätigt. Die Tatsache, daß bei 19,4% und 23,1% DBS-Gehalt der Hüllen auch ohne Temperung (o.T. = 20°C) niedrige $\bar{P}$-Werte erhalten werden, resultiert aus der Bettemperatur (40°C) beim Sprühvorgang.

Bei Temperungstemperaturen oberhalb der MFT zeigt sich, daß mit steigender Nachtemperungstemperatur die Permeabilität entweder größer wird (19,4 bzw. 23,1% DBS) oder anscheinend ein Plateau erreicht (11,5% DBS). Die Befunde für kurze Mikrokapsellagerzeiten (20 - 41 Tage) gelten im Prinzip auch für Lagerzeiten von 1 - 1,5 Jahren (Tab. 27; s. dazu auch 9.).

Eine Teilfraktion des Ansatzes C mit einer Temperungszeit von 30 Minuten auf der Horde bei 68°C setzt zwar eindeutig schneller als diejenige ohne Nachtemperung frei, aber ebenso augenfällig langsamer als die Fraktion mit einer Temperungszeit von 1 Stunde bei 68°C. Vermutlich sind 30 Minuten Hordentrocknung nicht ausreichend, im Überzug optimale Filmbildung zu erreichen.

Die Tatsache, daß mit höheren Temperungstemperaturen die Permeabilität der Mikrokapselhüllen ansteigt (Abb. 23) bzw. ein Plateau erreicht (Abb. 22) - Voraussetzung ist eine Temperung oberhalb der MFT - ist wie folgt zu erklären: Bei dem Filmauftrag in der Wirbelschicht ist durch die Vernebelung der Dispersion an der Düse die Verteilung des Weichmachers über die Pseudolatexteilchen so gleich-

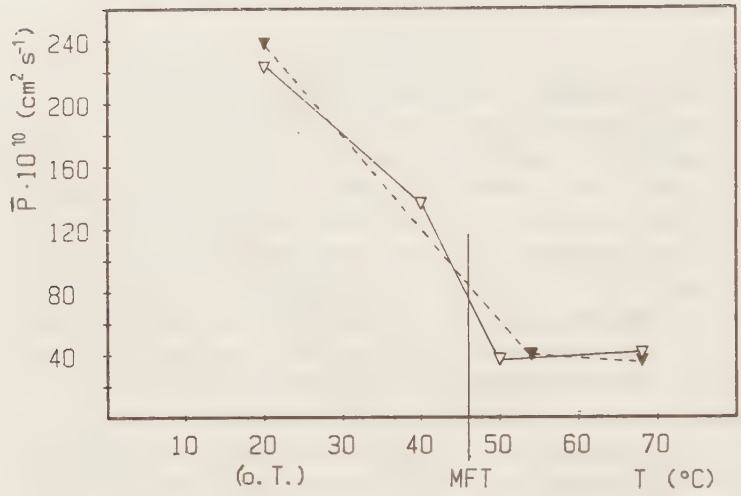


Abb. 22: Permeabilitätskoeffizienten von Guaifenesin für Mikrokapselhüllen in Abhängigkeit von Nachtemperung und Dispersionsstandzeit
11,5% DBS-Gehalt, 20 - 30d Lagerzeit der Mikrokapseln
▼ Ansatz B, 9d Dispersionsstandzeit
▽ Ansatz D, 0d Dispersionsstandzeit

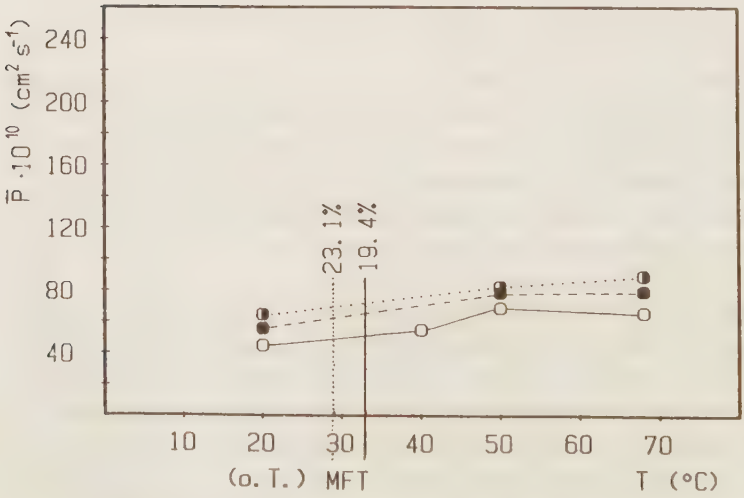


Abb. 23: Permeabilitätskoeffizienten von Guaifenesin für Mikrokapselhüllen in Abhängigkeit von Nachtemperung und Dispersionsstandzeit
20 - 41d Lagerzeit der Mikrokapseln
◐ Ansatz A (23,1% DBS-Gehalt), 57d Dispersionsstandzeit
● Ansatz C (19,4% DBS-Gehalt), 9d Dispersionsstandzeit
○ Ansatz E (19,4% DBS-Gehalt), 0d Dispersionsstandzeit

mäßig (erkennbar auch an dem verminderten Einfluß der Dispersionsstandzeit, s. 8.), daß die Kohäsionskräfte im gebildeten Film ausreichen, den einwirkenden Kräften während einer Arzneistofffreisetzung (Ausbildung eines osmotischen Druckes im Kapselinneren) zu widerstehen. Mikrokapseln, getempert unterhalb der MFT, zerplatzen dagegen zum Teil. Bei gesteigerter Temperungstemperatur ist es darüber hinaus möglich, daß Weichmacher stärker und schneller in die Ethylcellulosepartikel eindringt, dort die Bindungen zwischen den einzelnen Ethylcelluloseketten über den Temperatureffekt (Überschreitung der MFT) hinaus auflöst und damit deren Flexibilität erhöht. Nach Abkühlen verbleiben die Ethylcellulosemoleküle dann in einem aufgelockerten, metastabilen Zustand (s. 9.), modellartig (allerdings ohne Emulgatoren) von SPURLIN und Mitarbeitern (184a) beschrieben.

Die Ergebnisse bezüglich der Einflußgröße Nachtemperungstemperatur bei Mikrokapseln stehen auf den ersten Blick im Gegensatz zu denen des Faktorenversuches mit Filmen: Dort sinkt die Permeabilität mit steigenden Trocknungstemperaturen (s. III.1.2.3.). Der erhöhte "Streß" beim Abziehen der Filme von der Glasplatte und die tröpfchenförmige Verteilung des Weichmachers bei Dispersionen ohne Standzeit machen höhere Temperaturen als bei den Mikrokapseln zur Erzielung dichter Filme erforderlich. Bei höherem Weichmachergehalt allerdings und homogenerer Verteilung in den Ethylcellulosepartikeln (längere Dispersionsstandzeit) wächst die Permeabilität auch bei den Filmen mit erhöhter Temperung an.

Der Klebpunkt scheint kein markanter Grenzwert für die Filmbildung bzw. das Freisetzungsverhalten der Mikrokapseln zu sein, denn Mikrokapselfraktionen, überzogen bei Temperaturen darunter, setzen den Wirkstoff ebenfalls langsam frei.

Die bereits in III.1.2.3. zitierte Erklärung von LIST und KASSIS (131) für den gesteigerten Wasserdampfpermeabili-

tätskoeffizienten von Eudragit^{R} L 30 D-Filmen bei höheren Trocknungstemperaturen (weit oberhalb der T_g) läßt sich nicht übertragen: Ein Nichtvorliegen der dichtesten Kugelpackung aufgrund der größeren Brown'schen Wärmebewegung und damit eine vermehrte Fehlstellenbildung kann ausgeschlossen werden, da bei der Mikrokapselherstellung Wasserverdunstung und Partikelanlagerung in der Wirbelschicht bei konstant 40°C erfolgen. Erst nach dieser Filmausbildung wird bei höheren Temperaturen nachgetempert; dabei ist es den Kettensegmenten der Ethylcellulose möglich, ihre Lage zu verändern, während die ursprünglichen Pseudolatexpartikel im Film "festgeschweißt" sind.

7. Weichmachergehalt der sprühfertigen Dispersion und Permeabilität

In Abb. 24 sind die $\bar{P}$-Werte in Abhängigkeit vom DBS-Gehalt bei verschiedenen Temperungstemperaturen aufgeführt. Die Mikrokapsellagerzeit und die Standzeit der Dispersionen liegen in Bereichen, die einen $\bar{P}$-Wertvergleich erlauben (s. 8. und 9.). Mikrokapseln mit 11,5% DBS zeigen ohne Nachtemperung extrem hohe $\bar{P}$-Werte, zurückzuführen auf mangelnde Verfilmung (s. 6.). Bei Temperungstemperaturen oberhalb der MFT nehmen die Permeabilitätskoeffizienten mit steigendem Weichmachergehalt zu. Die im vorhergehenden Kapitel beschriebene Erklärung der Permeabilitätserhöhung infolge gesteigerter "Erweichung" der Ethylcellulosepartikel bei Temperaturerhöhung kann ebenfalls zur Interpretation der Weichmacherwirkung herangezogen werden. Unter der Voraussetzung der Temperung oberhalb der MFT ist die Diffusion durch die Hülle um so schneller möglich, je weniger "Widerstand" der Überzug durch unbewegliche Polymerketten besitzt. Der mit der Weichmacherkonzentration ansteigende Wassergehalt (s. Abb. 6, III.2.) bedingt eine zusätzliche Permeabilitäts-

erhöhung der Mikrokapselhüllen.

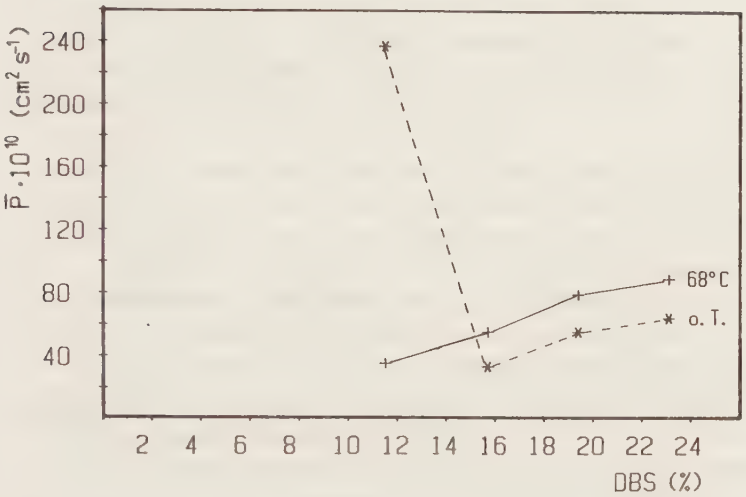


Abb. 24: Permeabilitätskoeffizienten von Guaifenesin für Mikrokapselhüllen in Abhängigkeit von Weichmachergehalt und Nachtemperung
4,5 - 57d Dispersionsstandzeit, 20 - 50d Lagerzeit der Mikrokapseln
+ 1h68°C Nachtemperung
* ohne Nachtemperung

8. Standzeit der sprühfertigen Dispersion und Permeabilität

In Abb. 23 wird der Einfluß der Dispersionsstandzeit von 0 bis 9 Tagen sichtbar: Mit längerer Standzeit erhöht sich die Permeabilität bis zu etwa 22%. Analog den oben besprochenen Effekten läßt sich derjenige der Dispersionsstandzeit diskutieren. Je mehr der Weichmacher Zeit hat, die Ethylcellulose zu erweichen, um so schneller ist nach

Wasseraufnahme der Hülle die Arzneistoffdiffusion. Der Effekt der Dispersionsstandzeit macht sich erst bei höherem Weichmachergehalt bemerkbar, da unter den gegebenen Bedingungen (Zerstäubungsgrad, Temperungstemperatur) bei niedrigem DBS-Gehalt bereits ohne längere Dispersionsstandzeit die maximal mögliche Weichmacherwirkung erreicht wird.
Es könnte erwartet werden, daß sich nach ausreichend langer Lagerzeit der Mikrokapseln die unterschiedliche Einwanderung und Verteilung des Weichmachers in Überzüge nach verschiedenen Standzeiten ausgleicht und zu ähnlichen Permeabilitäten führt. Wie Tab. 27, z.B. Ansätze C und E, zeigt, ist dies nicht der Fall. Daraus läßt sich folgern, daß während der Temperung von 1 Stunde DBS in den Filmen aus frisch hergestellten Dispersionen nicht in der Lage ist, sich homogen zu verteilen und seine optimal weichmachende Wirkung zu entfalten. Zwar verteilt sich der noch tröpfchenförmige Weichmacher während der Mikrokapsellagerung homogen (s. dazu Abb. 8 - 10) im Film, führt aber nicht zum gleichen Maß der Auflockerung von Ethylcelluloseketten, da die "Aktivierung" durch erhöhte Temperatur fehlt: Es kommt zu weniger Ethylcellulose-Weichmacher-Wechselwirkungen als im Fall der Dispersionen mit Standzeit. Für eventuell existierende kristalline Zentren gilt eine entsprechende Betrachtungsweise.

9. Lagerzeit der Mikrokapseln und Permeabilität

In den Abb. 25 und 26 sowie in Tab. 27 läßt sich eine Verminderung der Freisetzungskonstante k_f^o bzw. der Permeabilität mit der Lagerzeit ablesen. Der Effekt wird besonders deutlich bei DBS-reichen Überzügen (Ansätze A, C, E) und bei höheren Temperungstemperaturen.
Anscheinend läßt sich die "Nachhärtung" in 2 Phasen unterteilen: Eine erste Phase bis zu ca. 30 Tagen Lagerdauer

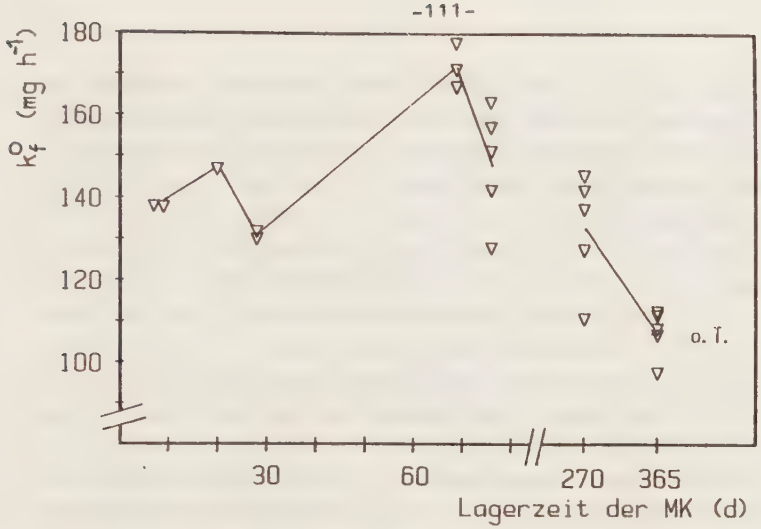


Abb. 25: Einfluß der Lagerzeit auf die Freisetzungskonstante k_f^o der Guaifenesinmikrokapseln

▽ Ansatz D (11,5% DBS-Gehalt), 0d Dispersionsstandzeit, ohne Nachtemperung (o.T.)

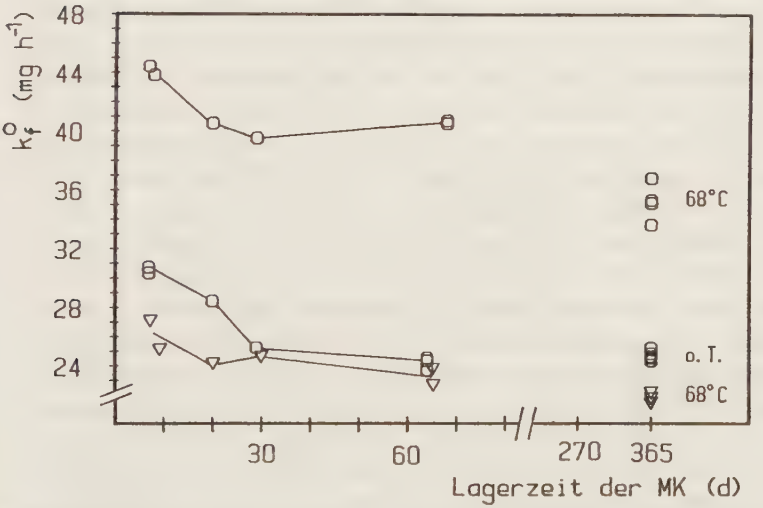


Abb. 26: Einfluß der Lagerzeit auf die Freisetzungskonstante k_f^o der Guaifenesinmikrokapseln

0d Dispersionsstandzeit

▽ Ansatz D (11,5% DBS-Gehalt), 1h68°C

o Ansatz E (19,4% DBS-Gehalt), o.T.

o Ansatz E (19,4% DBS-Gehalt), 1h68°C

und eine anschließende Phase, in der sich die Permeabilität zwar nur langsam, aber doch deutlich zu niedrigeren Werten verschiebt. Lediglich bei Fraktionen ohne Nachtemperung scheint sich schon nach 30 Tagen ein konstanter P-Wert einzustellen (Abb. 26, Ansatz E-o.T.).
Mögliche Ursachen für diese unerwünschte Veränderung der Permeabilität dieser Depotmikrokapseln sind

- Abbau von "inneren" Spannungen
- Ausschwitzen der Emulgatoren
- Rekristallisationserscheinungen der EC
- Diffusion von Guaifenesin in die Hülle
- Migration des DBS in den Kern.

Bei Temperaturen unterhalb der T_g erfolgt eine, von IL-LERS (79) ausführlich beschriebene, allmähliche Enthalpierelaxation, d.h. eine Verminderung der Leerstellen, die beim raschen Abkühlen der hochgetemperten Filme durch Einfrieren der Polymerketten zurückgeblieben sind. Außerdem werden Spannungen, die sich durch Polymerkontakte zwischen einzelnen Ethylcellulosepartikeln aufgebaut haben, beseitigt. Es ist zu erwarten, daß Überzüge mit schwacher Aktivierung durch Temperung (z.B. Teilansätze E-o.T., Betttemperatur 40°C) ein geringes Maß der Relaxation zeigen.

Zwischen den Partikeln sich befindende Tenside sollen diese abzubauenden Spannungen noch erhöhen (186). Bei LIST und KASSIS (131) ist eine solche Enthalpierelaxation an Filmen von Eudragit^R L 30 D nachgewiesen, die knapp unterhalb der T_g bei Raumtemperatur gelagert wurden. Sie ist deshalb nach wenigen Tagen abgeschlossen, wohingegen sich bei Eudragit^R L-Filmen aus organischer Lösung - mit einer T_g von 75°C - der Prozeß unter gleichen Bedingungen viel länger hinzieht und auch weniger ausgeprägt ist. Dabei ist auffällig, daß die Nachhärtung besonders dann stark ausfällt, wenn Emulgator, der während der Relaxation an die Filmoberfläche und in den Filmuntergrund ausgeschwitzt wird, und Weichmacher zugleich im Polymer eingefroren wurden.

Die Guaifenesinmikrokapselhüllen sind ähnlich zusammengesetzt. Allerdings enthalten sie zwei Emulgatoren, deren Affinität zum Filmbildner und Weichmacher sehr unterschiedlich ist. Vermutlich aufgrund einer Unverträglichkeit von NaL mit der Ethylcellulose - zumal praktisch unlöslich im Weichmacher - zeigt sich, daß dieses Additiv in einem relativ kurzen Zeitraum (nachweisbar bereits nach wenigen Tagen) vom Film ausgeschwitzt wird (s. III.1.1.4.).

CA, welcher den Hauptbestandteil an Emulgator in den Filmen (ca. 8%, bezogen auf FGW) ausmacht, wird bei 40°C von der gleichen Menge DBS vollständig gelöst, fällt aber beim Abkühlen der Lösung teilweise wieder aus. Seine Verträglichkeit mit dem Polymer sollte gleichfalls deutlich besser sein als diejenige vom NaL; eine gewisse weichmachende Wirkung wäre durchaus denkbar. Dies läßt den Rückschluß zu, daß während der Filmbildung, bei Temperungstemperaturen von 40°C und mehr, der im DBS gelöste CA mit dem Weichmacher in die Ethylcellulose eindiffundiert. Das "Herausdrängen" des relativ homogen dispergierten CA aus den Polymerkettenzwischenräumen in mit Emulgator angereicherte "Inseln" - folgt man dem Modell von BINDSCHAEDLER (18) - benötigt unterhalb der T_g nun verständlicherweise einen längeren Zeitraum.

Nicht genau abzuschätzen sind Rekristallisationen des Polymeren, da weder der genaue Kristallinitätsgrad der ursprünglichen Aquacoatdispersion oder der weichmacherhaltigen Dispersion noch derjenige der gelagerten Mikrokapseln untersucht ist. Kristallisationserscheinungen der durch Weichmacher und Temperung ungeordneter vorliegenden Strukturen sind während der Lagerung bei Raumtemperatur durchaus denkbar. Voraussetzung ist eine zumindest kurzfristige Erwärmung der Mikrokapseln über die T_g (79).

Die in 4.4. nachgewiesene Guaifenesindiffusion in die Hülle, hervorgerufen durch seine Löslichkeit im Weichmacher, sollte als Grund zu vernachlässigen sein, da

die Überzüge mit der Lagerzeit dann eher eine erhöhte Permeabilität aufgrund der sehr guten Wasserlöslichkeit des Arzneistoffes zeigen müßten.
Ein gewisses Auswandern des Weichmachers in den Wirkstoffkern ist nicht auszuschließen. Größere Einflußnahme auf die Durchlässigkeit scheidet indessen aus (s. Abb. 16 - 20), weil sonst Hüllen infolge des Weichmacherverlustes und damit einsetzender Versprödung Risse aufweisen und den Arzneistoff sehr schnell freisetzen würden, was speziell auf die Ansätze B und D (erhöhte Nachtemperung) zuträfe.
Zusammenfassend läßt sich schließen, daß in der ersten Phase der Permeabilitätsabnahme von Guaifenesinmikrokapselhüllen (bis zu ca. 30 Tagen Lagerdauer) das NaL unterhalb der T_g aus dem Film ausgeschwitzt wird; es ist aber unwahrscheinlich, daß dadurch Ethylcelluloseketten benachbarter Pseudolatexteilchen im Sinne der Autohäsion Wechselwirkungen eingehen (keine Verbesserung der Filmbildung).
Die zweite Phase besteht vorwiegend aus der Enthalpierelaxation der aktivierten Ethylcelluloseketten; das "Separieren" von CA in gesonderte Filmbereiche (Inseln oder Oberfläche) läuft vermutlich parallel. Eine gewisse Bedeutung mag der Rekristallisation des Filmbildners zukommen, wohingegen andere Vorgänge (Diffusion von Arzneistoff in den Film, Weichmachermigration in den Kern) untergeordnete Bedeutung besitzen sollten.
Je höher der Weichmacheranteil bzw. die Temperung, desto gravierender sind die Veränderungen der ursprünglichen Polymerstruktur und um so höher die potentiell mögliche Rückbildung. Da mit dem Weichmacheranteil gleichfalls die Flexibilität der Polymerketten und die Möglichkeit zum Platzwechsel ansteigen, verläuft die Relaxation bei hohem Weichmachergehalt schneller (s. Abb. 26). Bei 23,1% Weichmachergehalt (Ansatz A) scheinen die Permeabilitäten nach 1,5 Jahren Lagerzeit für alle Temperungstemperaturen einem Grenzwert zuzustreben ($\bar{P}$ = 66 bzw. 70 bzw. $67 \cdot 10^{-10}$

$cm^2 \cdot s^{-1}$), der dem Wert der Fraktion o.T. nach 20 - 41 Tagen Lagerzeit entspricht. Ob dies auch für Mikrokapselhüllen mit weniger DBS-Gehalt und damit geringerer Flexibilität zutrifft, müssen längere Lagerungszeiten zeigen. Sicher ist, daß bei Mikrokapselhüllen mit 11,5% DBS eine Temperung oberhalb der MFT unumgänglich ist (s. 6.).

10. Ionenstärke, pH-Wert sowie Temperatur und Permeabilität

10.1. Ionenstärke

Ein ausgeprägter Effekt der Ionenstärke des Freisetzungsmediums auf den Permeabilitätskoeffizienten (Tab. 28) läßt sich als ein Hinweis auf die Arzneistoffdiffusion durch wasserreiche Bezirke des gequollenen Ethylcellulosefilms werten. Das zur Einstellung der Ionenstärke verwendete NaCl kann die Hydratation der Ethylcelluloseketten reduzieren (Aussalzeffekt) bzw. die osmotische Druckdifferenz und damit auch einen potentiellen "Bulk

Tab. 28: Permeabilitätskoeffizienten $\cdot 10^{10}$ ($cm^2 \cdot s^{-1}$) von Guaifenesin für Mikrokapselhüllen in Abhängigkeit von der Ionenstärke
Dispersionsstandzeit 0 d, Lagerzeit der MK 1 - 1,5 a, n = 1 - 5

Ionenstärke μ	Ansatz D-1h68°C 11,5% DBS	Ansatz E-1h68°C 19,4% DBS
0,0	35	58
0,1	31	46
0,2	28*	45*

* eingesetzter Wert für c_s entsprechend dem bei μ=0,1

flow" vermindern. Gegen die Annahme eines "Bulk flow" spricht die Tatsache, daß bei nachweislich porösen Mikrokapseln kein Effekt der Ionenstärke auf die Permeabilität zu finden war (51).

10.2. pH-Wert

Während bei makroporösen Ethylcellulosefilmen aus organischen Lösungen die Freigabe undissoziierter Arzneistoffe unabhängig vom pH-Wert ist (126), verhalten sich erstaunlicherweise Überzüge aus weichgemachten Dispersionen anders:
Wie sich am Beispiel der Ansätze D (11,5% DBS, 0 d Standzeit der Dispersion, 1 - 1,5 a Mikrokapsellagerzeit) und E (19,4% DBS, 0 d Standzeit der Dispersion, 1 - 1,5 a Mikrokapsellagerzeit), getempert bei 68°C, erkennen läßt (Abb. 27 und 28 bzw. Tab. 29), zeigen Mikrokapselhüllen eine deutliche Zunahme der Permeabilitäten im pH-Bereich zwischen pH 4,4 und pH 9 um etwa das 2,5fache.
Einige der Fraktionen, die bei niedrigeren Temperungstemperaturen nachbehandelt wurden (D-1h50°C-1/1,5a; E-o.T.-1/1,5a; E-1h40°C-1/1,5a), weisen bei pH 7,5 sogar eine Permeabilitätszunahme um das 13fache gegenüber pH 1,2 bzw. pH 4,4 auf (Abb. 29).
Somit ist die Begründung von GOODHART und Mitarbeitern (58) widerlegt, die ebenfalls eine pH-Abhängigkeit fanden und den pH-Einfluß auf die Dissoziation von NaL (pK_S = 1,9) zurückführen; zudem ist die Hauptmenge an NaL nach 1 - 1,5 Jahren Lagerzeit der Mikrokapseln ausgeschwitzt.

Trägt man die P-Werte gegen den jeweiligen pH-Wert auf (Abb. 30), so werden sigmoidale Kurvenäste erhalten, welche Säure-Base-Titrationskurven ähneln. Tatsächlich finden sich in der Literatur (70a) Untersuchungen über Carboxylgruppen in mikrokristalliner Cellulose (13 $\mu val \cdot g^{-1}$) und nativer Cellulose (38 $\mu val \cdot g^{-1}$); in der Ethylcellulose

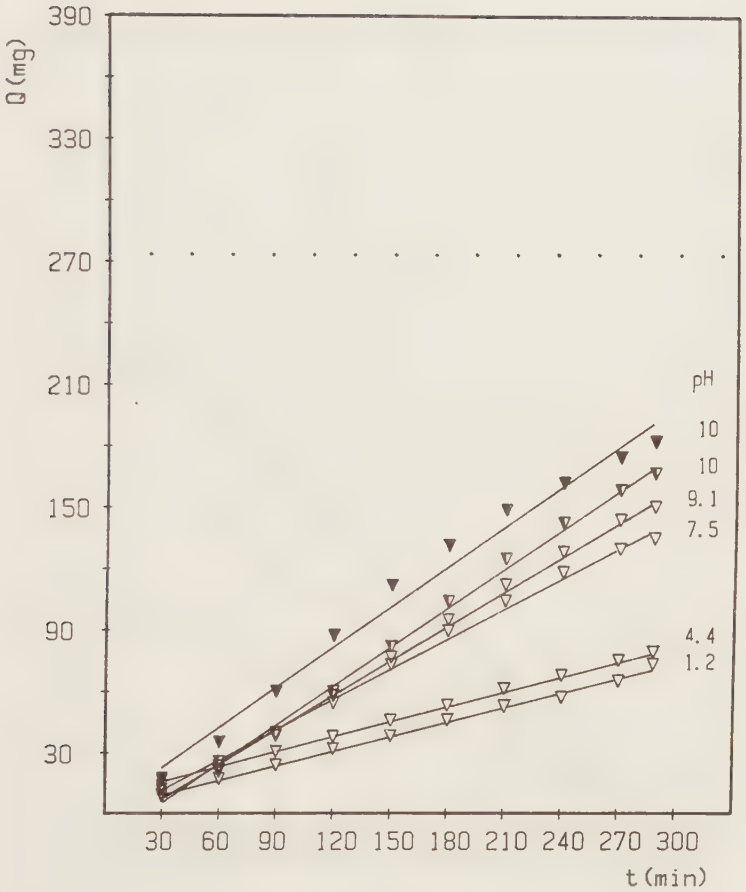


Abb. 27: Freisetzung der Guaifenesinmikrokapseln in Abhängigkeit vom pH-Wert
Ansatz D (11,5% DBS-Gehalt), 0d Dispersionsstandzeit, 1h68°C, 1 - 1,5a Lagerzeit der Mikrokapseln
▽ Puffer pH 1,2 - 9,1
▼ Puffer pH 10 Carbonatpuffer
▼ Puffer pH 10 Boratpuffer
Freisetzungsbedingungen: Paddle USP XXI, 170 min^{-1}, 1 l Puffer, 37 ± 1°C, D_m = 384 mg

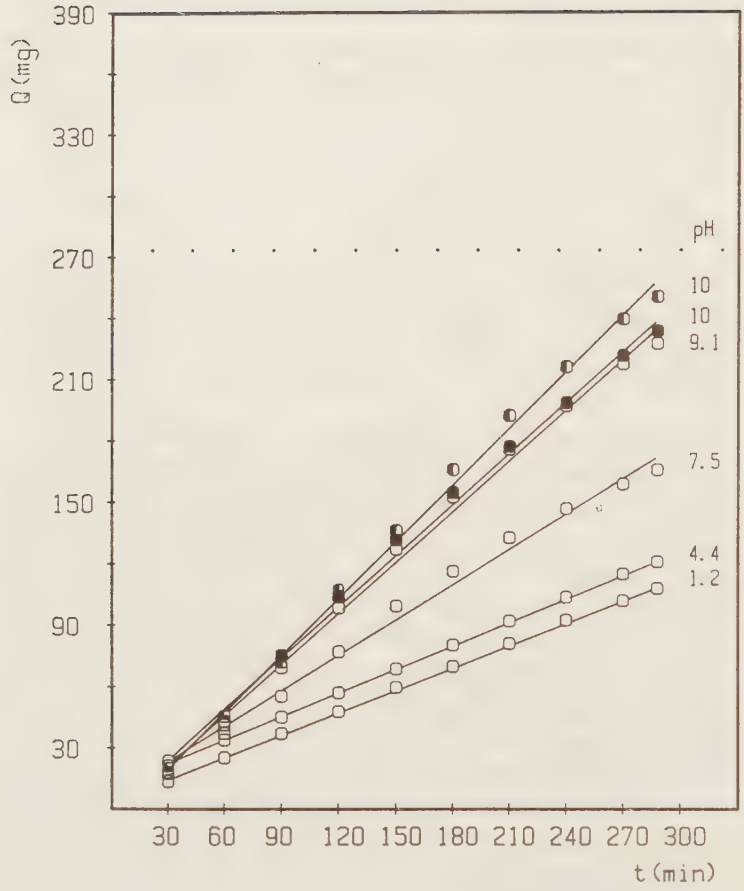


Abb. 28: Freisetzung der Guaifenesinmikrokapseln in Abhängigkeit vom pH-Wert
Ansatz E (19,4% DBS-Gehalt), 0d Dispersionsstandzeit, 1h68°C, 1 - 1,5a Lagerzeit der Mikrokapseln
o Puffer pH 1,2 - 9,1
● Puffer pH 10 Carbonatpuffer
◐ Puffer pH 10 Boratpuffer
Freisetzungsbedingungen s. Abb. 27

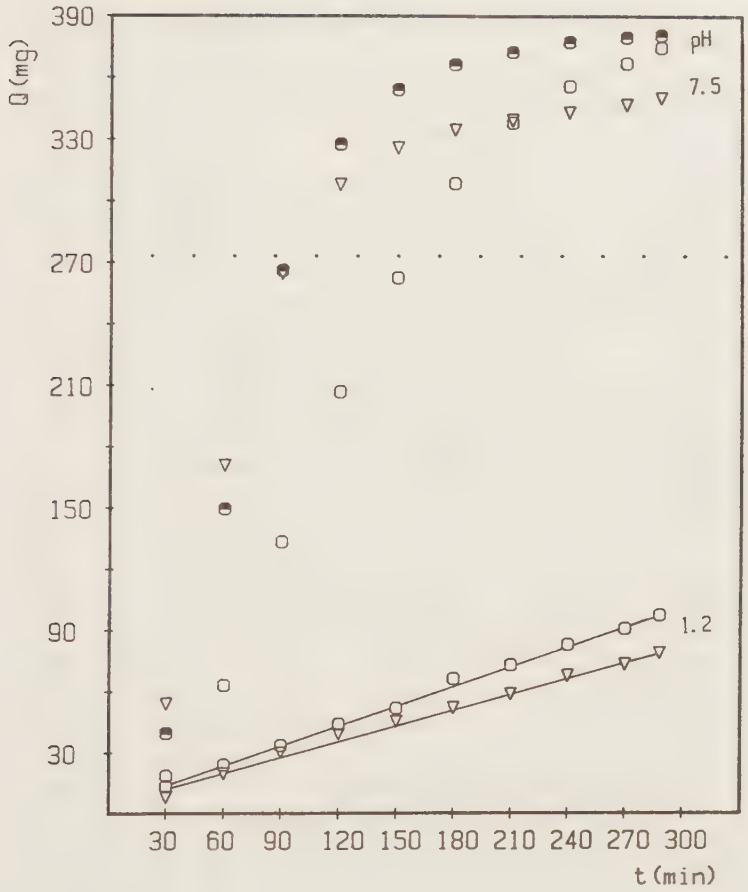


Abb. 29: Freisetzung der Guaifenesinmikrokapseln in Abhängigkeit vom pH-Wert

0d Dispersionsstandzeit, 1 - 1,5a Lagerzeit der Mikrokapseln

▽ Ansatz D (11,5% DBS-Gehalt), 1h50°C, Puffer pH 1,2

▽ Ansatz D (11,5% DBS-Gehalt), 1h50°C, Puffer pH 7,5

● Ansatz E (19,4% DBS-Gehalt), o.T., Puffer pH 7,5

○ Ansatz E (19,4% DBS-Gehalt), 1h40°C, Puffer pH 1,2

○ Ansatz E (19,4% DBS-Gehalt), 1h40°C, Puffer pH 7,5

Freisetzungsbedingungen s. Abb. 27

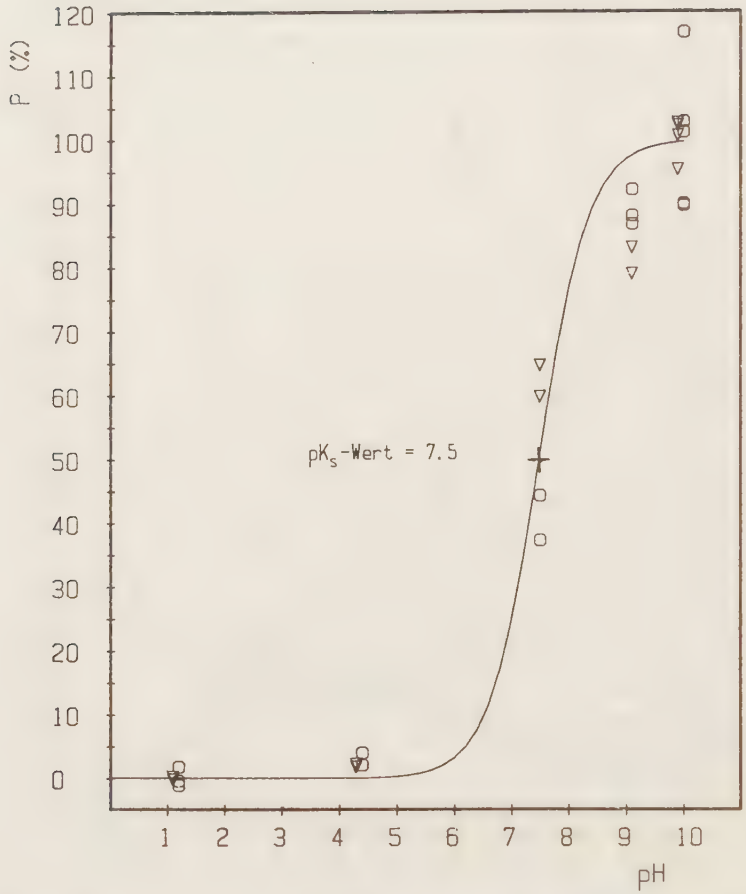


Abb. 30: Änderung der P-Werte (%) von Guaifenesin für Mikrokapselhüllen in Abhängigkeit vom pH-Wert
0d Dispersionsstandzeit, 1h68°C, 1 - 1,5a Lagerzeit der Mikrokapseln

▽ Ansatz D (11,5% DBS-Gehalt)

o Ansatz E (19,4% DBS-Gehalt)

— berechnete Kurve

sind sie vornehmlich in den Endgruppen der Ethylcellulosemoleküle anzutreffen (ca. 80 $\mu val \cdot g^{-1}$) (49a). Der experimentelle Wert beträgt 25 $\mu val \cdot g^{-1}$. IR-Spektren deuten allerdings nur schwach das Vorhandensein von Carboxylgruppen an (s. Experimenteller Teil). Die entsprechende Säure-Base-Titration einer Aquacoatdispersion ohne DBS ergibt einen pK_S-Wert von 6,2 (s. Experimenteller Teil), der damit nahe demjenigen für saure Polymethacrylsäuremethylester liegt (118). Die Differenz zu dem Wendepunkt aus Abb. 30 (pK_S = 7,5) kann damit erklärt werden, daß die Änderung des Dissoziationsgrades sich nicht proportional auf die Hüllenpermeabilität überträgt.

Ausgehend von Carboxylgruppen, die sich vermutlich konzentriert an der Oberfläche der Latexteilchen (38), zum Teil an den Enden von "aufgefalteten" Ethylcelluloseketten (186) befinden, ist es vorstellbar, daß Freisetzungsmedium primär entlang der hydrophilen Grenzschichten (erhöhte Carboxylgruppen- und Emulgatorkonzentration) in die Hülle einpenetriert (38). Nun ist es entscheidend, in welchem Umfang die sauren Gruppen dissoziieren. Bei hohem Dissoziationsgrad (pH > 7) kommt es zu verstärkter Hydratation und Abstoßung der geladenen Gruppen. Je nach dem, in welchem Umfang es den Ethylcelluloseketten durch hohe Temperungstemperaturen bzw. Weichmachergehalt möglich war, sich bei der Filmherstellung innig zu verhaken, resultiert abgestufte Rißbildung zwischen den Ethylcellulosepartikeln bei der pH-abhängigen Freisetzung; abgestuft deshalb, weil der hohe Verknüpfungsgrad bei Mikrokapselfraktionen mit vollständiger Filmbildung (z.B. D-1h68°C-1/1,5a bzw. E-1h50°C-1/1,5a und E-1h68°C-1/1,5a) eine schnellere Freisetzung vor allem durch Hydratation und weniger durch Rißbildung ergibt, wohingegen es bei Mikrokapselfraktionen, bei denen DBS-Gehalt und Temperung nicht zu einem Ineinandergreifen von Molekülketten ausreichen (D-1h50°C-1/1,5a bzw. E-o.T.-1/1,5a und E-1h40°C-1/1,5a), zur ausgeprägten Rißbildung (Abb. 58) und damit

zu einer extrem hohen Permeabilität kommt. Über eine vermehrte Porenbildung und Arzneistofffreisetzung infolge gesteigerten Gehaltes an geladenen, sich abstoßenden Gruppen in Filmen von Eudragit^{R} RL/RS 100 berichtet OKOR (146).

Liegen die Carboxylgruppen dagegen mehrheitlich undissoziiert vor (pH < 5), erfolgt nur geringe Hydratation und keine Abstoßung. Es ist den Ethylcelluloseketten benachbarter Teilchen möglich, sich aneinander bzw. sogar noch ineinander zu gruppieren, beides Voraussetzungen für eine optimale Filmbildung. Dabei scheint Wasser als Weichmacher zu fungieren.

Konsequenterweise sollten benachbarte Polymerteilchen nach Eindringen des sauren Puffers, wie oben geschildert, so miteinander verankert sein, daß bei pH-Wechsel auf pH 7,5 die Dissoziation der sauren Gruppen nicht mehr zu Rissen führt. Wie in Abb. 31 und 32 bzw. Tab. 30 zu sehen, wird ein Reißen von Mikrokapselhüllen, die im sauren Milieu quellen konnten, bei anschließender Eingabe in schwach alkalisches Medium verhindert. Trotzdem scheint die Dissoziation der Carboxylgruppen die Hülle in Abhängigkeit vom Verfilmungsgrad so weit aufzulockern, daß bei den Fraktionen mit 11,5% DBS-Gehalt (D-1h50°C/1h40°C/o.T.-1/1,5a) eine - in dieser Reihenfolge stärker werdende - Abweichung vom linearen Freisetzungsverlauf zu beobachten ist: Die Kurven sind nach oben gekrümmt, die Freisetzung ist unkontrolliert, vermutlich durch das Aufplatzen einzelner Mikrokapseln aufgrund mangelnder Verfilmung (Weichmachergehalt und Temperungstemperatur zu gering). Bei den anderen Fraktionen lockern die Hüllen nur wenig auf (höhere P-Werte, Tab. 30), beispielhaft in Abb. 32 an der Fraktion E-o.T.-1/1,5a zu erkennen; diese Abweichungen sind zum Teil so gering, daß in erster Näherung eine Regressionsgrade für den gesamten Freigabeverlauf berechnet werden kann.

Tab. 29: Permeabilitätskoeffizienten $\cdot 10^{10}$ ($cm^2 \cdot s^{-1}$) von Guaifenesin für Mikrokapselhüllen in Abhängigkeit vom pH-Wert
Dispersionsstandzeit 0 d, Lagerzeit der Mikrokapseln 1 - 1,5 a, n = 1-3

pH-Wert μ=0,1	Puffer	Ansatz D 11,5% DBS o.T.	40°C	50°C	68°C	Ansatz E 19,4% DBS o.T.	40°C	50°C	68°C
1,2	HCl/NaCl	44	32	28	25	36	35	40	39
4,4	Formiat				27	34		35	41
6,1	NaCl				31				46
7,5	Phosphat			377	53	405	257	75	62
9,1	Borat				61				89
10,0	Borat				68				99
	Carbonat				71				90

Tab. 30: Permeabilitätskoeffizienten $\cdot 10^{10}$ ($cm^2 \cdot s^{-1}$) von Guaifenesin für Mikrokapselhüllen bei pH-Wert-Wechsel
Dispersionsstandzeit 0 d, Lagerzeit der Mikrokapseln 1 - 1,5 a, Einzelversuche

	Ansatz D 11,5% DBS o.T.	40°C	50°C	68°C	Ansatz E 19,4% DBS o.T.	40°C	50°C	68°C	Ansatz A 23,1% DBS* o.T.	68°C
pH 1,2	62	46	31	37	27	36	36	40	53	52
pH 7,5**	61	48	37	31	39	39	41	46	60	62

* 57 d Dispersionsstandzeit, ** P-Werte für den Zeitraum 90 - 180 min

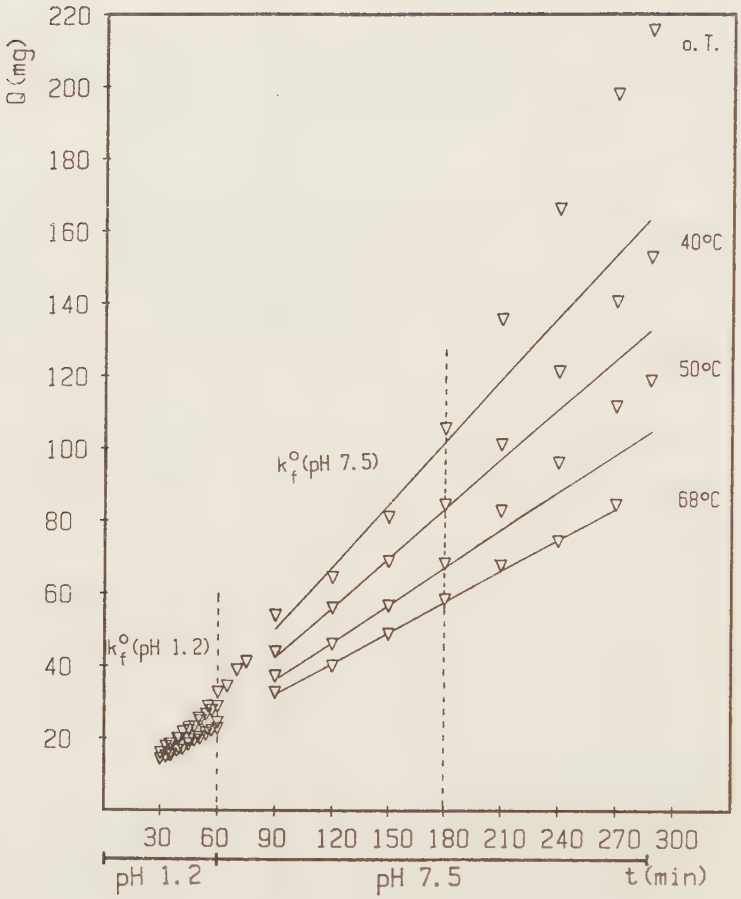


Abb. 31: Freisetzung der Guaifenesinmikrokapseln bei pH-Wechsel von pH 1,2 nach pH 7,5 in Abhängigkeit von der Nachtemperung Ansatz D (11,5% DBS-Gehalt), 0d Dispersionsstandzeit, 1 - 1,5a Lagerzeit der Mikrokapseln
Durchgezogene Regressionsgraden für den Zeitraum 90 - 180
Bei der Fraktion o.T. erfolgt der pH-Wechsel nach 75 min
Freisetzungsbedingungen: Basket USP XXI, 170 min^{-1}, jeweils 1 l Puffer, 37 ± 1°C, D_m = 384 mg

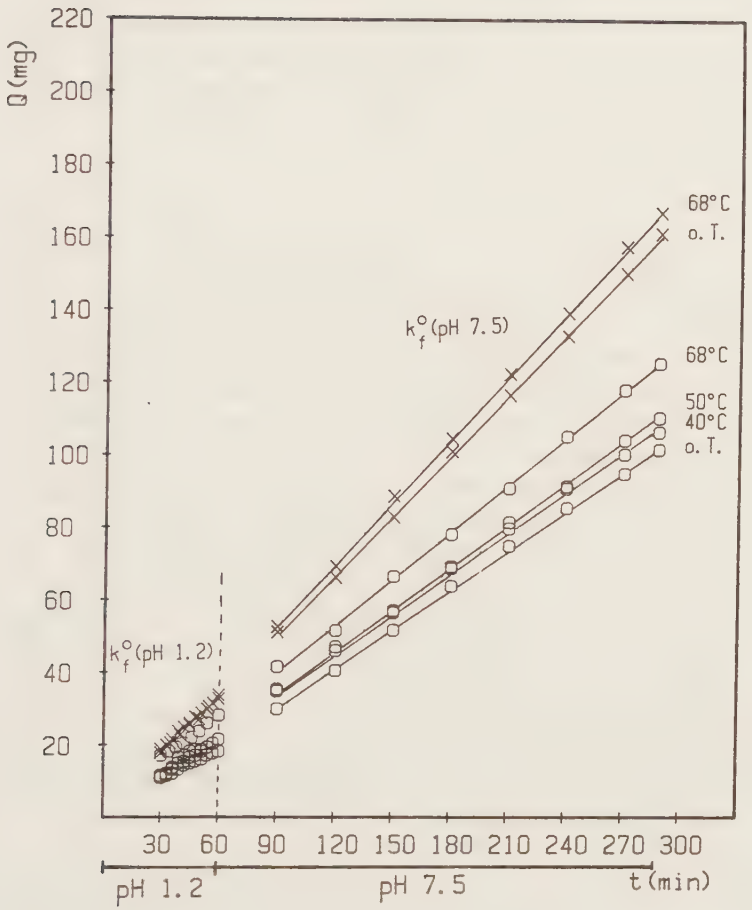


Abb. 32: Freisetzung der Guaifenesinmikrokapseln bei pH-Wechsel von pH 1,2 nach pH 7,5 in Abhängigkeit von der Nachtemperung
1 - 1,5a Lagerzeit der Mikrokapseln
o Ansatz E (19,4% DBS-Gehalt), 0d Dispersionsstandzeit
x Ansatz A (23,1% DBS-Gehalt), 57d Dispersionsstandzeit
Durchgezogene Regressionsgraden für den Zeitraum 90 - 180 min
Freisetzungsbedingungen: Basket USP XXI, 170 min^{-1}, jeweils 1 l Puffer, 37 ± 1°C, D_m = 384 mg

Der hier diskutierte pH-Effekt, der sich zusammensetzt aus Hydratationsveränderung und Rißbildung der Hülle, weist wiederum auf die Bedeutung des Wassergehaltes im Überzug für die Permeabilität hin.

10.3. Temperatureffekte des Freigabemediums

Eine Verbesserung der Filmstabilität im Freigabemedium infolge verstärkter Verhakung der Polymerketten miteinander bei Eindringen des Wassers von 37°C kann nachgewiesen werden, setzt man Mikrokapseln bei 25°C frei. Hier kommt es bei Fraktionen, deren Hüllen durch Weichmachergehalt und/oder Nachtemperung nicht optimal verfilmt sind, zu einer schnellen und nicht mehr linearen Wirkstoffabgabe (Abb. 33), obwohl die Löslichkeit des Guaifenesins bei 25°C stark erniedrigt ist (37°C: c_s = 36,5 g/100 ml; 25°C: c_s = 14 g/100 ml, extrapoliert (156)). Dagegen fällt bei Fraktionen mit optimaler Filmbildung (z.B. E-1h68°C-1/1,5a, Abb. 33) die Freisetzung bei 25°C im Vergleich zu 37°C stark ab (ca. auf 1/6). Dies kann nicht allein auf die Tatsache zurückgeführt werden, daß die Löslichkeit von Guaifenesin bei 25°C sehr viel niedriger ist, sondern auch darauf, daß der Film bei 25°C in Gegenwart von Wasser im glasartigen Zustand vorliegt.
Senkt man bei Fraktionen ohne optimale Filmbildung während der Freisetzung die Temperatur von 37°C auf 25°C ab (Abb. 34), so wird die Freisetzung deutlich langsamer als in Abb. 33. Eine Erklärung ist entsprechend dem vorigen Kapitel möglich: Da bei niedriger Wassertemperatur die Flexibilität der Ethylcelluloseketten für eine gegenseitige Verknüpfung nicht ausreicht (der Film liegt im glasartigen Zustand vor), reißen sogar Mikrokapselhüllen ohne Nachtemperung (Ansatz E) bzw. mit Nachtemperungen von 40°C (Ansatz E) und 50°C (Ansatz D) auf; bei 37°C beschränkte

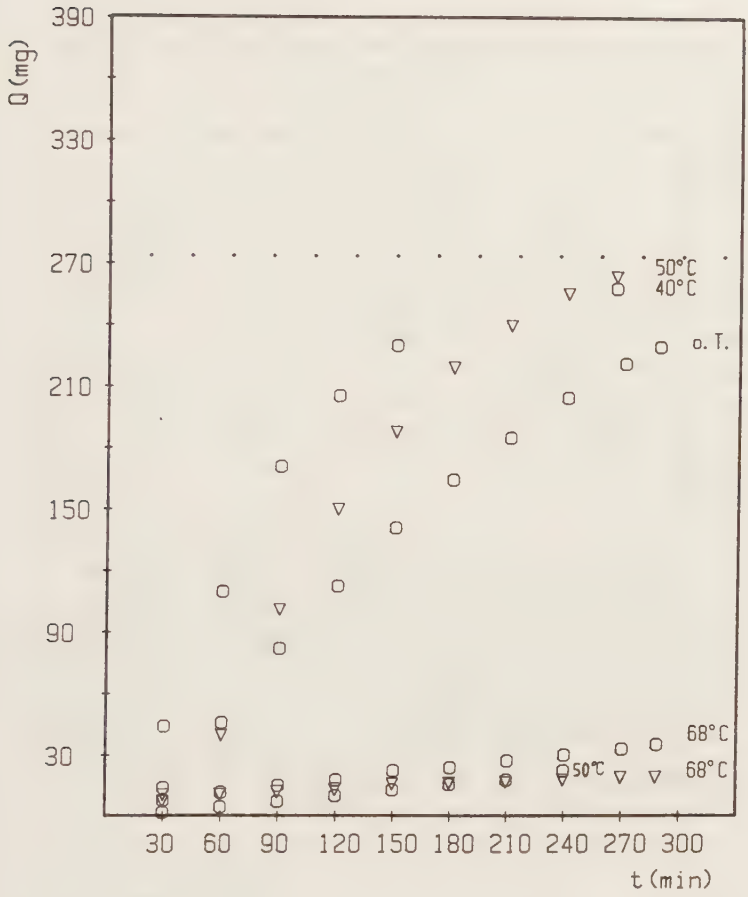


Abb. 33: Freisetzung der Guaifenesinmikrokapseln bei 25°C in Abhängigkeit von der Nachtemperung
Od Dispersionsstandzeit, 1 - 1,5a Lagerzeit der Mikrokapseln
▽ Ansatz D (11,5% DBS-Gehalt)
o Ansatz E (19,4% DBS-Gehalt)
Freisetzungsbedingungen: Paddle USP XXI, 170 min^{-1},
1 l entmineralisiertes Wasser, 25 ± 1°C
D_m = 384 mg

sich die schnelle Freisetzung auf die Fraktionen o.T. bzw. Nachtemperung 1h40°C des Ansatzes D.

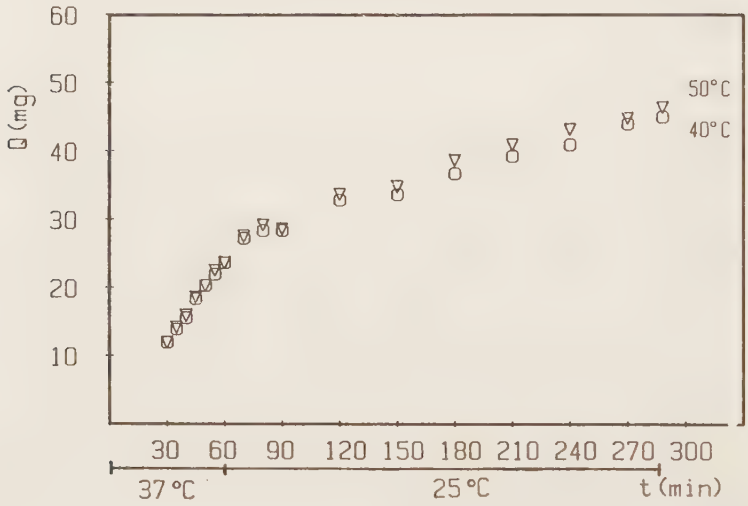


Abb. 34: Freisetzung der Guaifenesinmikrokapseln bei Änderung der Wassertemperatur von 37°C auf 25°C
Od Dispersionsstandzeit, 1 - 1,5a Lagerzeit der Mikrokapseln
▽ Ansatz D (11,5% DBS-Gehalt), 1h50°C
○ Ansatz E (19,4% DBS-Gehalt), 1h40°C
Freisetzungsbedingungen s. Abb. 33

Die Ergebnisse dieses Kapitels bestätigen sowohl die weichmachende Wirkung des Wassers für den Film als auch die Bedeutung des Quellungsgrades für den Diffusionsmechanismus.

11. Geometrische Faktoren und Permeabilität

11.1. Dicke des Lackauftrages

Aus den linearen Freisetzungsverläufen der verschiedenen Fraktionen der Ansätze F_1 - F_3 (68°C-42/58d) erkennt man (Abb. 35), daß die kontrollierte Wirkstoffabgabe bei zunehmender Wandstärke der Mikrokapseln (von 39 bis 114 µm) sinkt. Die Permeabilitätskoeffizienten der Tab. 31 (berechnet nach Gl. 15) ergeben einen durchschnittlichen Wert von ca. $50 \cdot 10^{-10}$ $cm^2 \cdot s^{-1}$, wobei der Wert für die Fraktion mit der Filmdicke 39 µm etwas abfällt. Dies beweist, daß bei einem DBS-Gehalt von 11,5% eine Wandstärke von 30 - 40 µm ausreicht, einen Film ohne Schwachstellen zu bilden.
Da die Mikrokapseldurchmesser der Fraktionen mit vermehrtem Lackauftrag die lichte Weite der benutzten Siebe erreichen (24,1% versprühte Lackmenge) bzw. darüber hinausgehen (41,1% versprühte Lackmenge), und die Mikrokapseln nur annähernd rund sind, ist verständlich, daß die Permeabilitätskoeffizienten der größeren Siebfraktionen am ehesten mit demjenigen der Fraktion mit dem geringsten Lackauftrag korrelieren. Aus diesem Grund wird ein gewichteter $\bar{\bar{P}}$-Wert berechnet.

11.2. Pelletdurchmesser

In der Literatur sind nur sehr vereinzelt Untersuchungen über den Einfluß der Kerngröße auf die Permeabilität von Mikrokapselhüllen zu finden und nur für Koazervatmikrokapseln (15, 174). Aus den Freisetzungsdaten verschiedener Mikrokapselfraktionen (Abb. 36 und 37) - gewonnen von Pellets unterschiedlicher Größe - läßt sich folgendes ableiten:

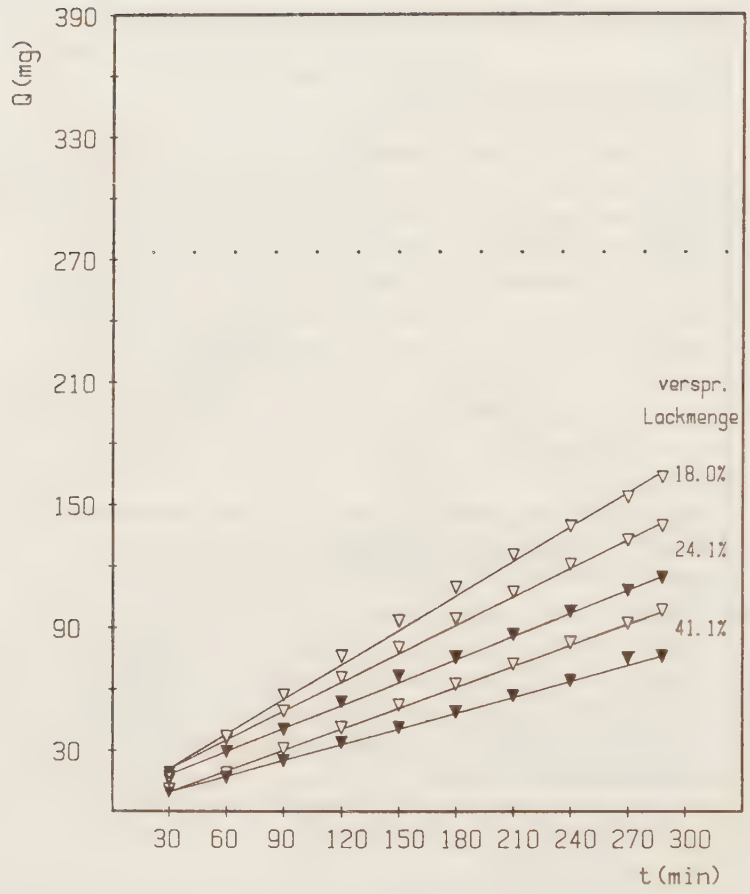


Abb. 35: Freisetzung der Guaifenesinmikrokapseln in Abhängigkeit von der versprühten Lackmenge
Ansätze F_1 - F_3 (11,5% DBS-Gehalt), 0d Dispersionsstandzeit, 1h68°C, 42 - 58d Lagerzeit der Mikrokapseln
▽ Mikrokapselsiebfraktion 0,8 - 1,0 mm
▼ Mikrokapselsiebfraktion 1,0 - 1,25 mm
Freisetzungsbedingungen s. Abb. 15

Tab. 31: Permeabilitätskoeffizienten von Guaifenesin für Mikrokapselhüllen mit unterschiedlicher Filmdicke
Ansatz F DBS-Gehalt 11,5%, Dispersionsstandzeit 0 d, Temperung 1 h 68°C,
Lagerzeit der Mikrokapseln 42 - 58 d, n = 2 - 5, entmineralisiertes Wasser

Filmdicke d (µm)	39	61		114	
Lackmenge pro Pellet (%)	22,3	31,7		69,6	
Lackmenge pro Mikrokapsel (%)	18,0	24,1		41,1	
Berechneter Mikrokapseldurchmesser* (mm)	0,950	0,994		1,100	
Siebfraktion (mm)	0,8-1,0	0,8-1,0	1,0-1,25	0,8-1,0	1,0-1,25
Anteil der Gesamteinwaage (%)	73	64	24	14	80
k_f^o ($mg \cdot h^{-1}$)	33,8	28,0	22,5	20,7	15,6
$\vec{P} \cdot 10^{10}$ ($cm^2 \cdot s^{-1}$)	44	54	43	67	51
$\vec{\vec{P}} \cdot 10^{10}$ ($cm^2 \cdot s^{-1}$)**	-	51		53	

* unter Berücksichtigung des Verlustes an Pelletmasse während des Lackauftrages (s. D.III.5.2.),
** gewichteter Mittelwert

a) Überraschenderweise scheinen Mikrokapseln (11,5% DBS-o.T., Abb. 36) mit kleinerem Durchmesser (große Gesamtoberfläche) eine langsamere Freisetzung zu zeigen als solche mit größerem Durchmesser (kleine Gesamtoberfläche). Der Grund könnte eine etwas dickere Filmhülle der kleineren Mikrokapselfraktion sein, auf die relativ mehr Lackmenge beim Sprühvorgang auftrifft. Dies vermindert überproportional Rißbildung und Sprödigkeit bei an sich ungünstigen Verfilmungsbedingungen.
b) Der umgekehrte Effekt tritt bei den Mikrokapselfraktionen mit 19,4% DBS-Gehalt und Nachtemperung bei 68°C (Abb. 37) auf. Die Permeabilität (Tab. 32) der Mikrokapseln mit größerer Oberfläche bei den Teilfraktionen G bzw. C, Nachtemperung 68°C liegt um ca. 50% höher.

Tab. 32: Permeabilitätskoeffizienten von Guaifenesin für Mikrokapselhüllen in Abhängigkeit vom Pelletdurchmesser
DBS-Gehalt 19,4%, Dispersionsstandzeit 9 d, Lagerzeit der MK 20 - 29 d, n = 2 - 3, entmineralisiertes Wasser

Fraktion	o.T.		68°C	
Ansatz	G	C	G	C
Siebfraktion (mm)	0,8-1,0	1,0-1,25	0,8-1,0	1,0-1,25
$\overline{P} \cdot 10^{10}$ ($cm^2 \cdot s^{-1}$)	61	55	122	79

Vermutliche Ursache ist die - aufgrund des hohen DBS-Gehaltes und hoher Nachtemperungstemperatur - gesteigerte Löslichkeit von Guaifenesin in der Hülle, welches wegen der größeren Oberfläche der kleineren Mikrokapseln vermehrt in deren Film eingebaut wird. Es kommt zu einer Verringerung der Wandstärke der effektiven Hülle, da in den Teilen der Hülle, die näher zum Kern gelegen sind,

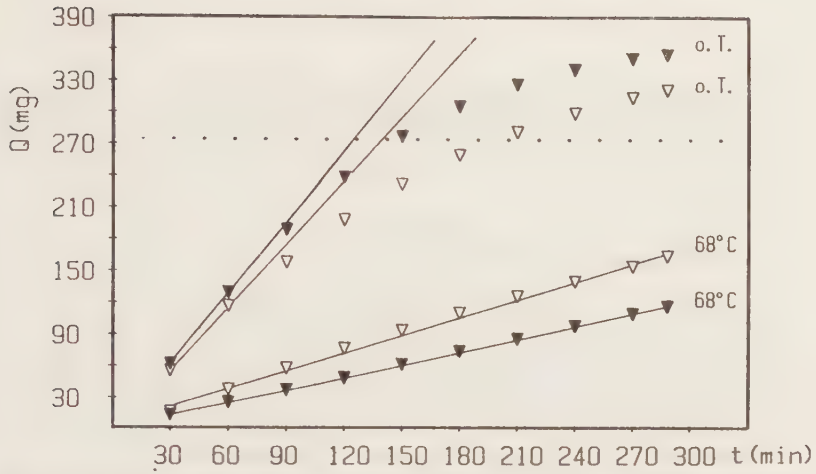


Abb. 36: Freisetzung der Guaifenesinmikrokapseln in Abhängigkeit von Pelletdurchmesser und Nachtemperung
11,5% DBS-Gehalt, 0d Dispersionsstandzeit, 20 - 58d Lagerzeit der Mikrokapseln
▽ Ansatz F, Pellet- und Mikrokapseldurchmesser 0,8-1,0 mm
▼ Ansatz D, Pellet- und Mikrokapseldurchmesser 1,0-1,25 mm
Freisetzungsbedingungen s. Abb. 15

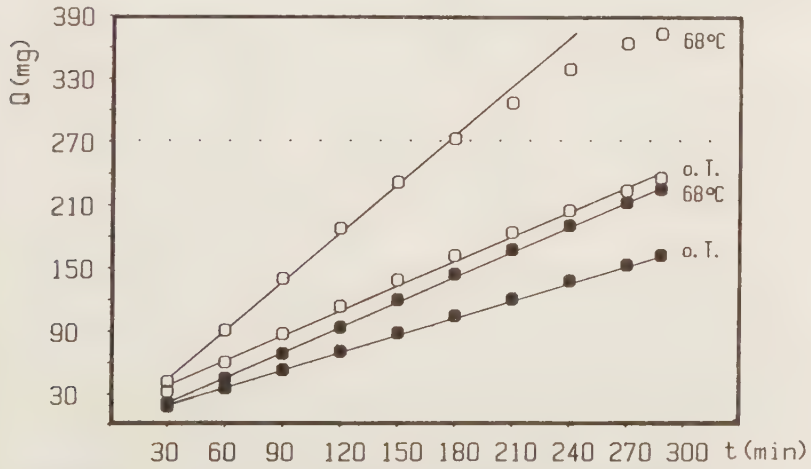


Abb. 37: Freisetzung der Guaifenesinmikrokapseln in Abhängigkeit von Pelletdurchmesser und Nachtemperung
19,4% DBS-Gehalt, 9d Dispersionsstandzeit, 20 - 29d Lagerzeit der Mikrokapseln
o Ansatz G, Pellet- und Mikrokapseldurchmesser 0,8-1,0 mm
● Ansatz C, Pellet- und Mikrokapseldurchmesser 1,0-1,25 mm

durch auskristallisierenden Arzneistoff eine "poröse" Struktur entsteht, deren Permeabilität als sehr hoch einzustufen ist.

12. Beurteilung der Ergebnisse

Faßt man die wesentlichen Ergebnisse zur Freisetzung der Guaifenesinmikrokapseln zusammen, ergibt sich ein sehr komplexes Bild der Entstehung, Permeabilität und Alterung eines Filmes, hergestellt aus wäßrigen Ethylcellulosedispersionen unter Zusatz eines nahezu wasserunlöslichen Weichmachers.
Grundvoraussetzung der Filmbildung, d.h. eines Filmes ohne makroskopische Risse, ist bei vorgegebenem Weichmacher Erreichen der MFT. Das Erreichen der MFT genügt indessen nicht, sondern die Mikrokapseln sind bei Temperaturen, die ca. 10°C oberhalb der MFT liegen, zu tempern, um optimal verfilmte Hüllen zu erhalten. Der starke Einfluß der Temperungstemperatur und die Abhängigkeit der Freisetzung vom pH-Wert belegen:

- Der Mechanismus der Autohäsion nach Überschreiten der MFT, also das Verhaken der Ketten von nebeneinanderliegenden Ethylcellulosepartikeln, stellt sich als entscheidender Vorgang für optimale Filmbildung dar (eine Filmbildung, ähnlich derjenigen aus organischer Lösung des Polymeren). Temperaturen weit oberhalb der MFT haben einerseits auflockernde Wirkung auf die Polymerketten innerhalb des Latexteilchens, andererseits verfestigende Wirkung zwischen den Latexteilchen zur Folge. Ersteres verursacht in Wasser (pH 6,1) als Freisetzungsmedium mit steigenden Temperungstemperaturen eine verstärkte Hydratation, auch über dissoziierende Carboxylgruppen. Bei Freisetzungen mit höheren pH-Werten halten nur verfestigte Filme (Nachtemperung 1h68°C) den "Dissoziationsstreß" aus.

Ein ähnlicher Einfluß wie bei der Temperungstemperatur auf Filmfestigkeit und Auflockerungsgrad deutet sich bei der Standzeit der sprühfertigen Dispersion an, allerdings in viel geringerem Ausmaß.

- Der Effekt des pH-Wertes auf die Permeabilität weist auf den Einfluß der Carboxylgruppen hin. Sie besitzen im dissoziierten Zustand (Freisetzungs-pH > 4,4) eine auflockernde Wirkung, die im Falle der optimal verfilmten Hüllen zu einem Permeabilitätsanstieg (ca. 2,5fach) führt, im Falle unvollständiger Filmbildung sogar zur Rißbildung bzw. zum Platzen.

- In vollständig verfilmten Hüllen ermöglicht das Vorliegen der Carboxylgruppen in undissoziierter Form (pH 1,2 - 4,4) den Ethylcelluloseketten, Spannungseffekte infolge hoher Nachtemperungstemperaturen in der Quellungsphase auszugleichen. Damit kommen Lagerzeiteffekte, die bei Freisetzungen in Wasser von pH 6,1 (Tab. 27) auftreten, in sauren Freisetzungsmedien bei den durchgeführten Untersuchungen nicht zur Auswirkung. Ein Indiz liefert der einheitliche P-Wert bei pH 1,2 und pH 4,4 des Ansatzes E (Mikrokapsellagerzeit 1 - 1,5 Jahre) für alle Nachtemperungstemperaturen (Tab. 29), der mit demjenigen aus der Freisetzung in Wasser für die Fraktionen o.T. und 1h40°C (Tab. 27) übereinstimmt. Freisetzungen aus Theophyllinmikrokapseln (s. V.4.1.) bestätigen diese Zusammenhänge.

- Mikrokapseln mit unvollständiger Filmbildung können während der Filmquellung im Sauren z.T. die Filmbildung sozusagen "nachholen".

Ausreichender Weichmachergehalt der sprühfertigen Dispersion sorgt bei der Filmherstellung für die notwendige "Bewegungsfreiheit" der Ethylcelluloseketten. Mit steigendem Weichmachergehalt anwachsende Auflockerung der Polymerketten und die erhöhte Segmentbeweglichkeit erklären auch die vergrößerte Aufnahme von Wasser in die Mikrokapselhüllen bei gleichlaufendem Permeabilitätsanstieg. Ohne diese Vorgänge wäre es einem Film, der sich beinahe

vollständig aus lipophilen Bestandteilen zusammensetzt, unmöglich, einen derart hohen Prozentsatz an Wasser (ca. 20% bei 23,1% DBS) aufzunehmen und für Arzneistoffe permeabel zu werden.
Durch die Variation des Weichmachergehaltes in technologisch sinnvollen Grenzen läßt sich die Hüllenpermeabilität steuern, allerdings in einem für die geforderte Freigaberate (k_f^Q = 80 mg·h^{-1}) zu niedrigen Bereich (17-35 mg·h^{-1}, vgl. Abb. 31 und 32).
Mit zeitlicher Veränderung der Filme aus wäßrigen Dispersionen ist zu rechnen, falls deren T_g nicht weit unterhalb der Raumtemperatur liegt, da sich in letzterem Falle infolge der hohen Kettenflexibilität der stabile Zustand relativ schnell ausbilden kann. Anderenfalls (T_g > Raumtemperatur) verändern die Mikrokapselhüllen ihre Struktur in Abhängigkeit vom "Maße der Auflockerung" (insbesondere Weichmachergehalt, Temperungstemperatur) im Film mehr oder weniger langsam und unterschiedlich stark (Relaxation). Bei Freisetzungen im sauren Milieu wird nach Quellung der stabile Zustand schnell erreicht, d.h. die Mikrokapsellagerzeit scheint bei pH-Werten < 5 des Puffers keine Auswirkungen auf die Arzneistofffreisetzung zu haben.

V. Überprüfung der Ergebnisse an Theophyllinmikrokapseln

1. Kenndaten des Arzneistoffes

1.1. Löslichkeiten

Wegen seiner schwach sauren Eigenschaften (pK_{s1} = 0,46; pK_{s2} = 8,10; μ = 0,1, T = 37°C (124)) ist die Löslichkeit von Theophyllin im Alkalischen deutlich erhöht (Tab. 33). Der pH-Wert der alkalischen Puffer nimmt bei Sättigung mit Theophyllin ab; so ist ebenfalls in den Mikrokapseln mit einer gegenüber dem Außenmedium veränderten Wasserstoffionenkonzentration zu rechnen (51, 55, 122). Ausgehend von den pH-Werten einer gesättigten Lösung lassen sich die Sättigungskonzentrationen (Tab. 33) aus einem c_s/pH-Diagramm (51) entnehmen.

Tab. 33: Sättigungskonzentrationen von Theophyllin bei 37°C in Abhängigkeit vom pH-Wert (51)

Puffer (μ = 0,1)	HCl	Formiat	Phosphat	Borat	Borat
pH des Puffers	1,2	4,4	7,5	9,1	10,0
pH der gesätt. Lsg.	1,2	4,4	7,5	8,0	8,3
c_s (g/100 ml)	1,3	1,1*	1,4	2,3	3,2

* Basallöslichkeit

1.2. Verteilungskoeffizienten

Bei Prüfung der verschiedenen Verteilungskoeffizienten (Tab. 34) kann man ähnliches Verhalten wie bei Guaifenesin erkennen (s. IV.1.2.). Der VK für reine EC (2,1)

liegt wesentlich höher als für DBS. Die VK-Werte für die DBS-haltigen Filme weichen unter Berücksichtigung der stark streuenden Einzelmessungen vom Wert der EC nicht wesentlich ab.

Tab. 34: Verteilungskoeffizienten von Theophyllin zwischen organischer Phase und Wasser bei 37°C

			DBS/ECW (Filme aus wäßr. Dispersionen)		
Lipophile Phase	DBS	EC	13,3%	22,0%	26,1%
VK	0,14	2,1	2,4	2,5	1,4
s bzw. Einzelw.	0,03	0,34	2,9/1,9	3,2/1,9	1,9/0,84
n	4	5	2	2	2

2. Prüfung der Arzneistoffpellets

Theophyllinpellets der Fa. Boehringer Ingelheim, Siebfraktion 1,25 - 1,60 mm, besitzen einen Wirkstoffgehalt von 82,9%. Nach 10 Minuten hat sich der Arzneistoff bei Freisetzung in Formiatpuffer pH 4,4 vollständig gelöst.

3. Lackauftrag in der Wirbelschicht

Der Lackauftrag mit den Weichmachern DBS (Ansatz Theo/DBS) und DEP (DEP = Diethylphthalat; Ansatz Theo/DEP) erfolgt unter denselben Bedingungen (Tab. 35) wie bei den Guaifenesinpellets.
Der Arzneistoffgehalt der Mikrokapseln beträgt 72,3% (Verlust an Arzneistoff: 1,1%) bei einer Überzugsdicke von 21 µm. Diese Dicke ist im Vergleich zu den Guaifenesinmikrokapseln bei gleicher versprühter Lackmenge er-

staunlich niedrig. Für das Verhältnis der beiden Dicken ergibt sich ein Faktor von ca. 1,7.

Tab. 35: Herstellungsbedingungen der Theophyllinmikrokapseln

Aquacoatcharge	J 4235	Einlaßtemperatur (IT)	42°C
W/FGW	19,4%	Auslaßtemperatur (OT)	42°C
FGW	34,7%	Bettemperatur (BT)	41°C
Dispersionsstandzeit	0 d	Nachtemperungen	o.T. bzw.
Pelletmasse	200 g		1h50°C/68°C/85°C
versprühte Lackmenge pro Pelletmasse	14,9%		

4. Wirkstofffreisetzung

Freisetzungen der Theophyllinmikrokapseln und Berechnung von k_f^o (D_m = 217 mg (126)) bzw. P werden wie in IV.5.1. durchgeführt. Die Lagerzeit der Mikrokapseln beträgt bei dem Ansatz Theo/DBS 29 - 66 Tage sowie 6 Monate und bei dem Ansatz Theo/DEP 18 - 21 Tage.

4.1. Weichmacher DBS und Permeabilität

4.1.1. Befunde

Die pro Zeit freigesetzten Mengen von Theophyllin sind gemessen an denen von Guaifenesin extrem niedrig, erklären sich aber durch die um ca. 30fach niedrigere Löslichkeit. Mikrokapseln mit DBS in der Hülle setzen über einen Zeitraum von 10 Tagen mit annähernd konstanter Freigaberate Theophyllin frei (Abb. 38), d.h. die Freigaberate wird nicht durch einige wenige "defekte" Mikrokapseln bestimmt.

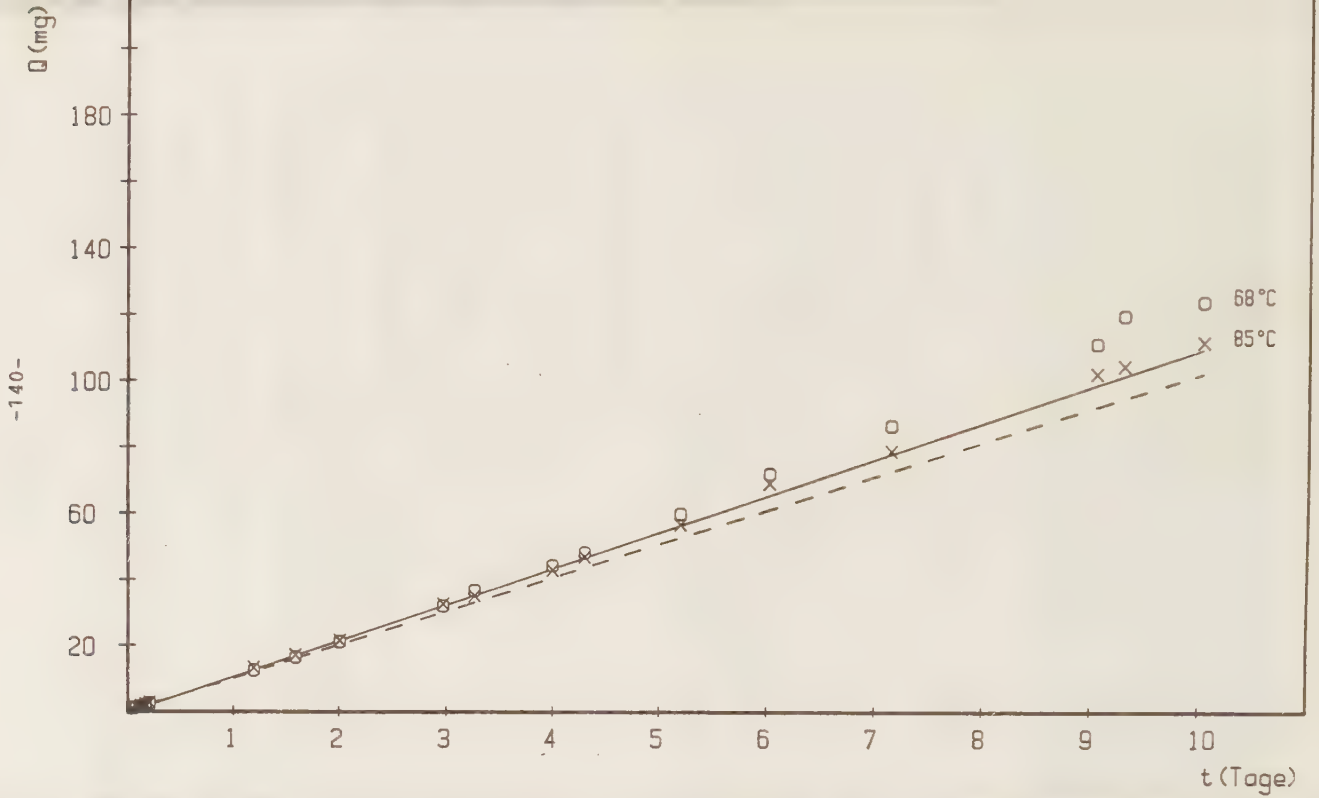


Abb. 38: Freisetzung der Theophyllinmikrokapseln in Formiatpuffer pH 4,4 (lineare Regression: 30 - 300 min)
Ansatz Theo/DBS (19,4% DBS-Gehalt), 0d Dispersionsstandzeit, 53d Lagerzeit der Mikrokapseln
o 1h68°C (lineare Regression = unterbrochene Linie)
x 1h85°C (lineare Regression = durchgezogene Linie)
Freisetzungsbedingungen: Paddle USP XXI, 170 min^{-1}, 1 l Puffer, 37 ± 1°C, D_m = 217 mg

Sowohl Abb. 39 - 42 als auch Tab. 36 und 37 belegen die schon bei den Guaifenesinfreisetzungen gefundenen Erkenntnisse:

a) Die Permeabilität von Ethylcellulosefilmen ist pH-abhängig. Fraktionen mit höherer Temperungstemperatur (1h68°C und 1h85°C) weisen eine deutliche Zunahme der Freisetzung ab pH 4,4 auf (Abb. 41 und 42), Fraktionen ohne Nachtemperung oder mit niedriger Temperungstemperatur (1h50°C) setzen den Wirkstoff dann um mehr als eine Zehnerpotenz schneller frei (Tab. 36). Daß diese Fraktionen noch - im Gegensatz zu den entsprechenden Guaifenesinmikrokapseln (Abb. 29) - lineare Freisetzungsverläufe über einen längeren Zeitraum zeigen (Abb. 39 und 40), liegt an der um den Faktor 30 kleineren Löslichkeit des Theophyllins, welche infolge des niedrigeren osmotischen Druckes die Mikrokapselhüllen nicht zur Rißbildung bringt.

b) Es ist eine Temperungstemperatur erforderlich, die deutlich oberhalb der MFT (33°C für 19,4% DBS) liegt, um in alkalischen Puffern Rißbildung und damit überhöhte Filmpermeabilitäten zu verhindern. Bei Mikrokapseln mit einer Nachtemperung von 1h 85°C ergeben sich ab pH 7,5 um den Faktor 2 höhere Permeabilitätskoeffizienten, die nicht erklärt werden können.

c) Übereinstimmende P-Werte der Fraktionen mit unterschiedlicher Nachtemperung in den Puffern pH 1,2 und 4,4 beweisen Relaxationserscheinungen in den Filmen während der Quellungsphase. Bei den Mikrokapseln mit den Nachtemperungen 1h 68°C und 1h 85°C trifft dies - im Gegensatz zu Guaifenesinmikrokapseln - ebenfalls bei pH 7,5 zu. Die P-Werte der letztgenannten Fraktionen zeigen auch nach 6 Monaten Lagerzeit keine Veränderung.

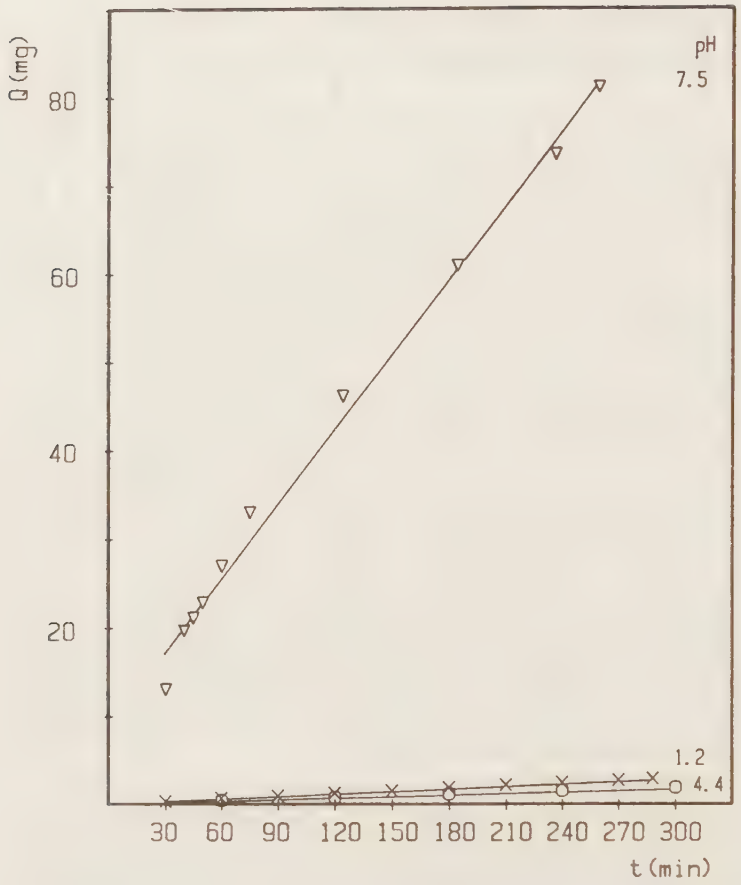


Abb. 39: Freisetzung der Theophyllinmikrokapseln in Abhängigkeit vom pH-Wert
Ansatz Theo/DBS (19,4% DBS-Gehalt), 0d Dispersionsstandzeit, o.T., 29 - 66d Lagerzeit der Mikrokapseln
x Puffer pH 1,2
o Puffer pH 4,4
v Puffer pH 7,5
Freisetzungsbedingungen s. Abb. 38

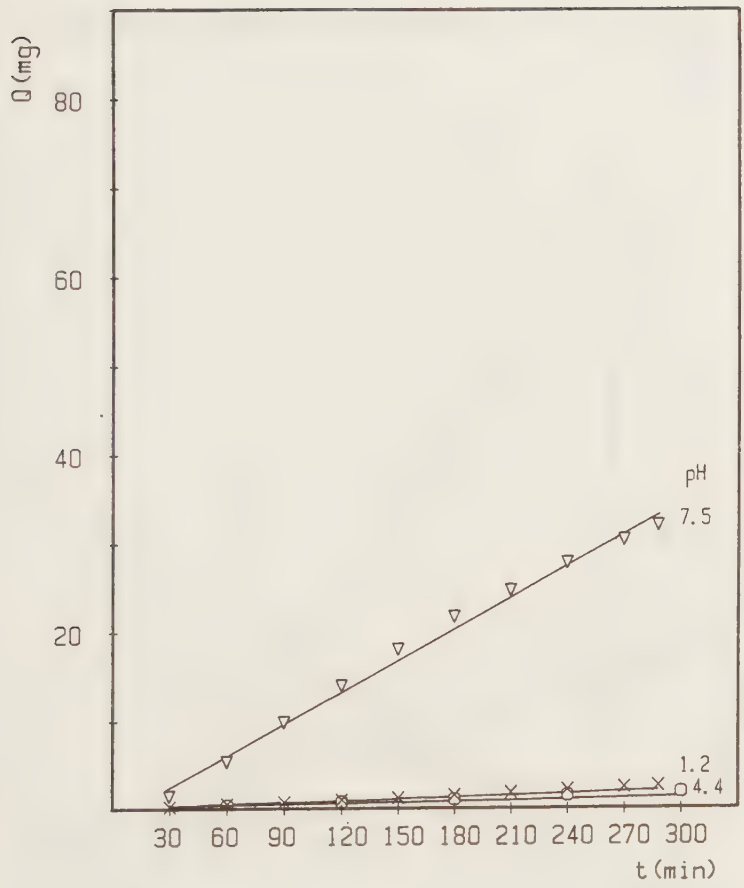


Abb. 40: Freisetzung der Theophyllinnmikrokapseln in Abhängigkeit vom pH-Wert
Ansatz Theo/DBS (19,4% DBS-Gehalt), 0d Dispersionsstandzeit, 1h50°C, 29 - 66d Lagerzeit der Mikrokapseln
x Puffer pH 1,2
o Puffer pH 4,4
v Puffer pH 7,5
Freisetzungsbedingungen s. Abb. 38

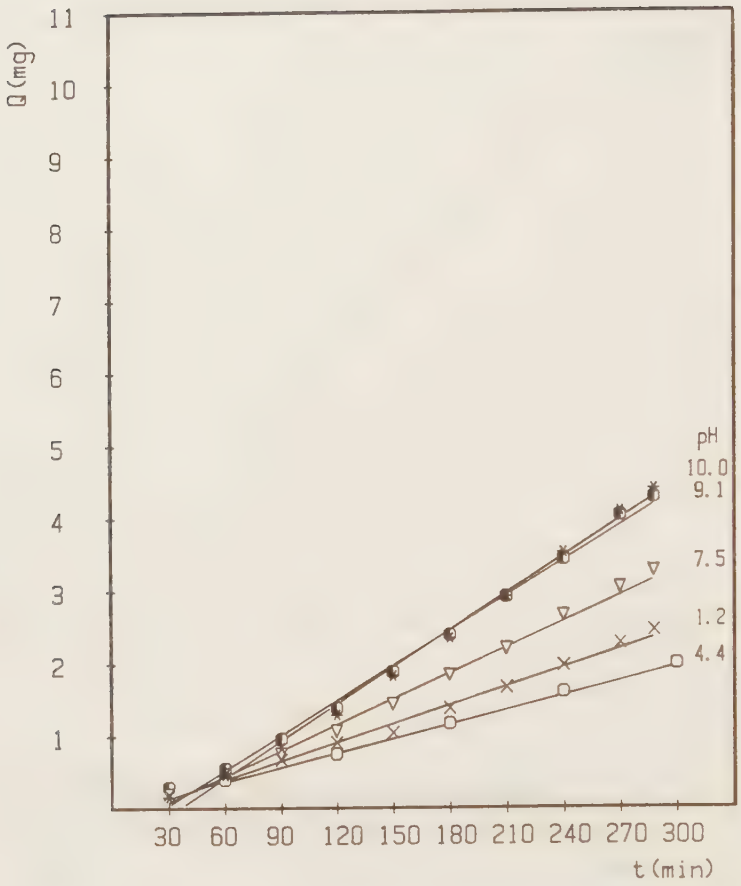


Abb. 41: Freisetzung der Theophyllinnmikrokapseln in Abhängigkeit vom pH-Wert
Ansatz Theo/DBS (19,4% DBS-Gehalt), 0d Dispersionsstandzeit, 1h68°C, 29 - 66d Lagerzeit der Mikrokapseln

x Puffer pH 1,2
o Puffer pH 4,4
v Puffer pH 7,5
◐ Puffer pH 9,1
* Puffer pH 10,0 (Borat)

Freisetzungsbedingungen s. Abb. 38

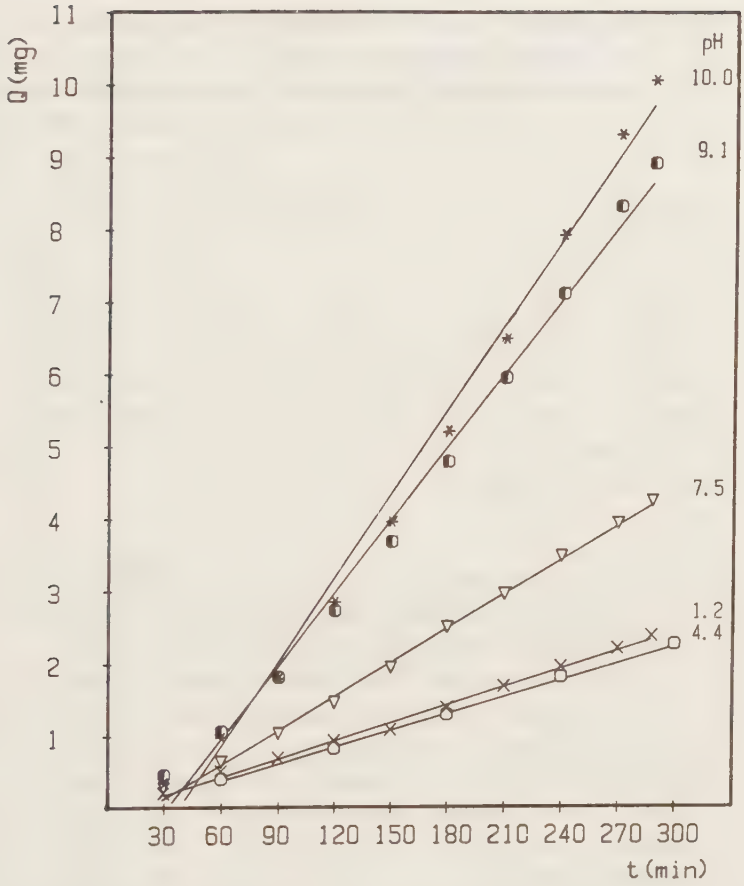


Abb. 42: Freisetzung der Theophyllinnmikrokapseln in Abhängigkeit vom pH-Wert
Ansatz Theo/DBS (19,4% DBS-Gehalt), 0d Dispersionsstandzeit, 1h85°C, 29 - 66d Lagerzeit der Mikrokapseln

x Puffer pH 1,2
o Puffer pH 4,4
▽ Puffer pH 7,5
◐ Puffer pH 9,1
* Puffer pH 10,0 (Borat)

Freisetzungsbedingungen s. Abb. 38

Tab. 36: k_f^o-Werte ($mg \cdot h^{-1}$) von Theophyllinmikrokapseln in Abhängigkeit vom pH-Wert
Ansatz Theo/DBS 19,4% DBS, Dispersionsstandzeit 0d, Lagerzeit der Mikrokapseln 29 - 66d, n = 1 - 3

Puffer*		o.T.	50°C	68°C	85°C
HCl/NaCl	pH 1,2	0,60	0,53	0,52	0,50
Formiat	pH 4,4	0,37	0,36	0,40	0,47
Phosphat	pH 7,5	16,87	7,13	0,72	0,94
Borat	pH 9,1	n.u.	n.u.	0,96	2,03
Borat	pH 10,0	n.u.	n.u.	1,02	2,33

* pH-Wert im Mikrokapselinneren, s. Tab. 33

Tab. 37: Permeabilitätskoeffizienten $\cdot 10^{10}$ ($cm^2 \cdot s^{-1}$)* von Theophyllin für Mikrokapselhüllen des Ansatzes Theo/DBS in Abhängigkeit vom pH-Wert
Ansatz Theo/DBS 19,4% DBS, Dispersionsstandzeit 0d, Lagerzeit der Mikrokapseln 29 - 66d

Puffer*		o.T.	50°C	68°C	85°C
HCl/NaCl	pH 1,2	28	25	25	24
Formiat	pH 4,4	21	20	22	26
Phosphat	pH 7,5	741	313	32	41
Borat	pH 9,1	n.u.	n.u.	26	54
Borat	pH 10,0	n.u.	n.u.	20	45

* bei der Berechnung aus den k_f^o-Werten wird jeweils der c_s-Wert zugrunde gelegt, der sich aus dem pH-Wert der resultierenden gesättigten Lösung ergibt (Tab. 33)

d) Theophyllinfreisetzungen bei wechselndem pH-Wert (60 Minuten pH 1,2, dann 228 Minuten pH 7,5) demonstrieren erneut, daß der "pH-Effekt" der Ethylcellulosemembranen bei vorherigem Digerieren im Sauren stark unterdrückt wird (Abb. 43).

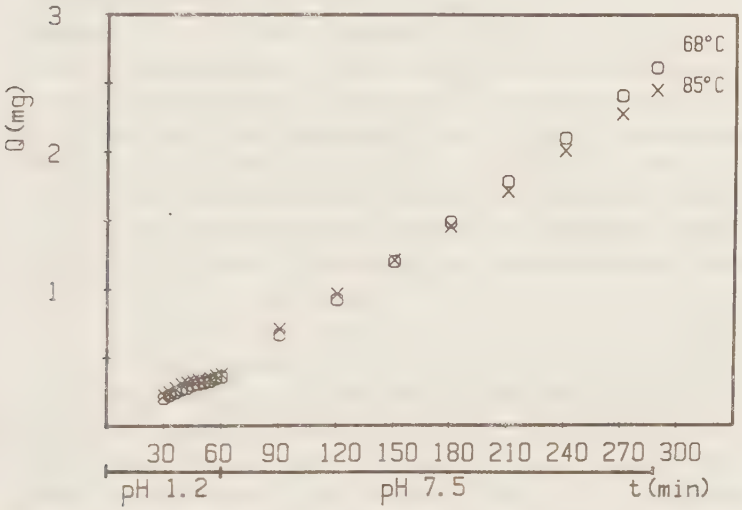


Abb. 43: Freisetzung der Theophyllinmikrokapseln bei pH-Wechsel von pH 1,2 nach pH 7,5 in Abhängigkeit von der Nachtemperung
Ansatz Theo/DBS (19,4% DBS-Gehalt), 0d Dispersionsstandzeit, 4 - 5m Lagerzeit der Mikrokapseln
o 1h68°C
x 1h85°C
Freisetzungsbedingungen: Basket USP XXI, 170 min^{-1}, jeweils 1 l Puffer, 37 ± 1°C, D_m = 217 mg

4.1.2. Vergleich

Beim Vergleich der Permeabilitätskoeffizienten von Guaifenesin- zu Theophyllinmikrokapseln (Tab. 38), ausgedrückt durch den Quotienten F_p, weisen die Guaifenesin-

mikrokapseln eine 1,6fach höhere Durchlässigkeit der Hüllen auf. Dieser Faktor F_p ergibt sich nur aus den P-Werten der Freisetzungen bei pH 1,2 und 4,4. Die pH-abhängigen "Membraneffekte", die sich anscheinend bei beiden Arzneistoffen unterschiedlich auswirken, führen bei höheren pH-Werten zu abweichenden F_p-Faktoren. Stellt man diesen Faktoren diejenigen der Arzneistoffverteilungskoeffizienten DBS/Wasser (F_{DBS} = 3,0), EC/Wasser (F_{EC} = 1,6) und Film/Wasser ($\overline{F}_F$ = 1,3) gegenüber, ist aus der guten Übereinstimmung von F_p mit F_{EC} respektive $\overline{F}_F$ zu folgern, daß die Verteilung der Arzneistoffe in die organische Filmphase eine Rolle für den Wirkstoffübertritt spielen könnte. Permeation nur durch lipophile DBS-Bereiche scheint auszuscheiden, da F_{DBS} = 3.

Tab. 38: Verhältnis der Permeabilitätskoeffizienten von Guaifenesin zu Theophyllin F_p (Tab. 31 und 37)

Puffer*		o.T.	50°C	68°C
HCl/NaCl	pH 1,2	1,3	1,6	1,6
Formiat	pH 4,4	1,7	1,8	1,8
Phosphat	pH 7,5	0,6**	0,2**	2,0
Borat	pH 9,1			3,5
Borat	pH 10,0			5,1

* pH-Wert im Mikrokapselinneren (s. Tab. 33), ** unvollständige Filmbildung

Ein starkes Argument für das Überwiegen der Diffusion durch wäßrige Bereiche der Membran ohne Verteilung ist die pH-Unabhängigkeit der P-Werte von Fraktionen mit optimaler Filmbildung (Nachtemperung 1h68°C und 1h85°C,

Tab. 37); im alkalischen Bereich steigen sie sogar teilweise wie bei Guaifenesin wegen der dissoziierenden Carboxylgruppen an. Damit zeigt sich, daß Theophyllinanionen bzw. -kationen gleich schnell diffundieren können wie der undissoziierte Arzneistoff, da in die Berechnung der P-Werte die Gesamtlöslichkeit eingeht.
Einen Beitrag zum Unterschied der P-Werte der Arzneistoffe liefern sicher die zu hoch angenommene Filmdicke im Fall der Guaifenesinmikrokapseln (36 µm; s. IV.11.2.). Die P-Werte stimmen dagegen überein, falls man von identische Filmdicken (21 µm; s.3.) bei vergleichbaren Lackauftragsmengen ausgeht. Zur Erklärung der F_p-Faktoren der Tab. 38 können Differenzen zwischen den Diffusionskoeffizienten nicht herangezogen werden: Die Molekulargewichte (Guaifenesin 198,2; Theophyllin 180,2) sind zu ähnlich.

Um die oben beschriebene Vorstellung (Diffusion von Arzneistoff durch "bulk-like" Wasser) (91, 211) abzusichern, wird Saccharose - stellvertretend für ein hydrophiles Molekül - herangezogen. Als Untersuchungsmaterial dienen überzogene Zuckerpellets: 23,1% DBS, 0 Tage Dispersionsstandzeit, 15,1% Lackauftrag, Lagerzeit der Mikrokapseln 1,7 Jahre. Je nach Umdrehungszahl der Freisetzungsapparatur NF XIV (3 - 23 min^{-1}) werden von der Fraktion mit einer Nachtemperung bei 68°C nach 1 Stunde 9 bis 14%, nach 5 Stunden 53 bis 57% Saccharose in entmineralisiertes Wasser freigesetzt. Ähnlich (57 Tage Dispersionsstandzeit) hergestellte Guaifenesinmikrokapseln (Ansatz A-1h68°C-1,5a) geben nach 1 Stunde 10% und nach 5 Stunden 47% Arzneistoff frei. Damit kann für die sehr hydrophile Saccharose Diffusion ausschließlich durch wäßrig-hydrophile Bereiche postuliert werden.
Die schnellere Freigabe der Fraktion ohne Nachtemperung (nach 1 Stunde 27 bis 50%, nach 5 Stunden 71 bis 82%) läßt sich mit dem Aufreißen einzelner Mikrokapseln infolge geringerer Verfilmung und des sehr hohen osmotischen Druckes (c_s > 70%) begründen (16, 83, 112, 125), was auch

die stark differierenden Werte nach 1 Stunde und beobachtete Trübungen der Freigabelösung belegen.
Trägt man in einem "Free volume plot" (78, 207) den natürlichen Logarithmus der Diffusonskoeffizienten D = P/VK gegen den Quellungsparameter 1/H - 1 (= (1-H)/H) der Membran auf, so ergibt sich gemäß der Theorie des "freien Volumens" eine abfallende Gerade (Abb. 44); dabei bedeutet 1/H - 1 das Verhältnis von Filmsubstanz zu aufgenom-

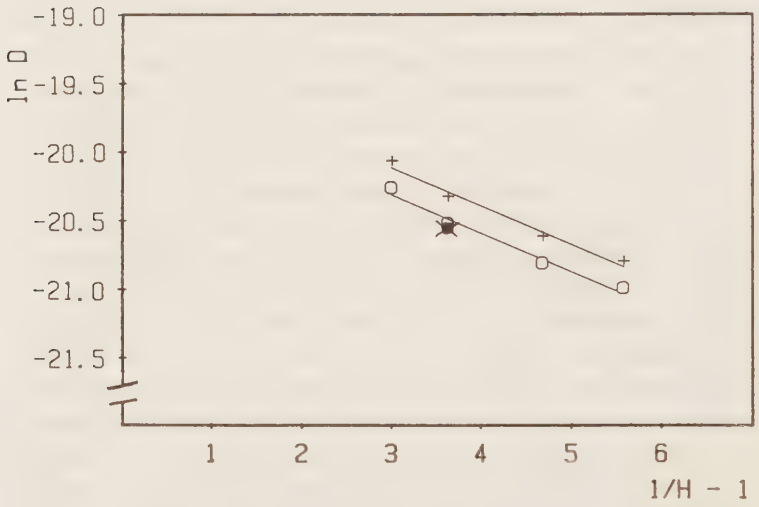


Abb. 44: "Free volume plot" für Mikrokapselhüllen mit dem Weichmacher DBS
a) D berechnet mit VK_{EC} der Guaifenesin- (O) bzw. Theophyllinmikrokapseln (●)
b) D berechnet mit VK_F der Guaifenesin- (+) bzw. Theophyllinmikrokapseln (X)
Die Regressionsgraden beziehen sich jeweils nur auf die Werte der Guaifenesinmikrokapseln

menem Wasser. Dieser Umstand läßt den Rückschluß zu, daß ein erheblicher Teil des Arzneistoffes durch "bulk-like" Wasser austritt, auch wenn der VK größer 1 ist (78, 91, 210, 211). Aufgrund der geringen Neigung der Geraden im untersuchten Hydratationsbereich der Filme ist allerdings von einer starken Siebwirkung in den gequollenen Filmen auszugehen.
Im Vergleich zu einer jüngst veröffentlichten Fallstudie (5) mit Theophyllin als Arzneistoff (ca. 7% Arzneistoff-freisetzung nach 5 Stunden) setzen die hier untersuchten Mikrokapselfraktionen erheblich langsamer frei (1,3% Freisetzung nach 5 Stunden). Allerdings ist anzunehmen, daß bei 13% Lackauftrag in der Fallstudie aufgrund der kleineren Pelletradien (Ø = 0,42 - 0,84 mm) die Oberfläche sehr viel größer ist als diejenige der hier eingesetzten. Indessen stimmen die Freigaberaten größenordnungsmäßig überein, im Gegensatz zu Theophyllinmikrokapselchargen mit geringerem Lackauftrag von 8% (6), welche nach 5 Stunden 23% Arzneistoff freisetzen. Dies beweist erneut, daß ein Mindestfilmauftrag von ca. 12 - 15% notwendig ist, um vollständige Filme zu erzielen.

4.2. Weichmacher DEP und Permeabilität

Die Freisetzungsbefunde von Mikrokapselfraktionen, deren Überzüge mittels des Weichmachers DEP plastifiziert werden, welcher sowohl eine geringere Effektivität als DBS besitzt (s. dazu B.II.2.1.) als auch bei Eingabe in Wasser aus dem Überzug migriert, ergeben wichtige und ergänzende Hinweise bezüglich des Weichmachereinflußes auf die Permeabilität von Ethylcelluloseüberzügen aus wäßrigen Dispersionen.
Die geringere Effektivität von DEP gegenüber DBS, also die verminderte Fähigkeit, die Ethylcellulosepartikel so zu erweichen, daß sie koaleszieren können, zeigt sich

sehr eindrucksvoll in den Permeabilitätseigenschaften der Überzüge. Solange die Hüllen nicht bzw. bei nur 50°C nachgetempert werden (T_g = 79°C für Filme mit 19,4% DEP, s. Abb. 12), ist die Filmbildung erwartungsgemäß so unzureichend, daß selbst in Formiatpuffer pH 4,4 Theophyllin augenblicklich freigegeben wird (Abb. 45). Auch bei der Fraktion, die bei 68°C nachgetempert wird, ist von unvollständiger Koaleszens auszugehen: Die Filmpermeabilität (k_f^o = 8,5 $mg \cdot h^{-1}$; P = 475 $\cdot 10^{-10}$ $cm^2 \cdot s^{-1}$) liegt mehr als eine Zehnerpotenz über der von Filmen, die bei 85°C nachgetempert sind (vollständige Filmbildung, Tab. 39). Der lineare Freigabeverlauf kann aber schon als Indiz dafür gewertet werden, daß zumindest eine Teilverschmelzung erfolgt ist.

Tab. 39: k_f^o-, k_f^{o*}-Werte ($mg \cdot h^{-1}$) und P-, P^*-Werte $\cdot 10^{10}$ ($cm^2 \cdot s^{-1}$ der Fraktionen Theo/DBS und Theo/DEP mit 85°C Nachtempe rung in Abhängigkeit vom pH-Wert
k_f^o- und P-Werte für Theo/DEP : ab 360 min (s. Abb. 46)
k_f^{o*}- und P^*-Werte für Theo/DEP: 120 - 210 min

Puffer[+]		Theo/DEP				Theo/DB
		k_f^o	P	k_f^{o*}	P^*	P
HCl/NaCl	pH 1,2	n.u.	n.u.	0,38[++]	18[++]	24
Formiat	pH 4,4	0,28	16	0,46	26	26
Phosphat	pH 7,5	0,33	15	0,80	35	41
Borat	pH 9,1	0,43	8	0,96	18	
Borat	pH 10,0					45

[+] pH-Wert im Mikrokapselinnern s. Tab. 33, [++] berechnet von 180 240 min

Erst die Fraktion mit einer Nachtemperungstemperatur von 85°C läßt - neben der Freisetzung bei pH 4,4 - gleichfalls in alkalischen Puffern Arzneistofffreigaben ohne Rißbildung erkennen (Abb. 45 und 46). Allerdings differieren die Freigabeprofile stark von denen der Mikrokapseln mit dem Weichmacher DBS. Während dort die Freigaberaten praktisch konstant bleiben (Abb. 38), verlangsamt sich hier (Abb. 46) nach einer für alle Puffer typischen "Anlaufphase" (ca. 300 min) die Wirkstofffreisetzung und geht dann in eine lineare Freigabe (Stationärer Zustand, eingezeichnet in Abb. 46) über.
Die aus den entsprechenden r_{∞}^{2}-Werten berechneten Permeabilitätskoeffizienten liegen unterhalb derjenigen der DBS-haltigen Mikrokapselhüllen (Tab. 39) und scheinen wenig pH-abnängig zu sein.
Folgende Erklärung ist zu diskutieren: Der erste Teil der Anlaufphase bis ca. 120 min wird von der Filmquellung bestimmt (langsamer Anstieg der Freigaberate). Die dann erfolgende rasche Freisetzung zwischen 120 und 210 Minuten entspricht der vollständig gequollenen Membran mit 13,4% DEP. Dazugehörige k_{∞}^{2}- bzw. P'-Werte sind in Tab. 39 aufgelistet und ähneln denjenigen von DBS-haltigen Mikrokapselhüllen. Hiernach bewirkt die Migration des DEP aus der Hülle (s. III.2.) einen verminderten Hydratationsgrad des Überzuges und damit eine Geschwindigkeitsabnahme des Arzneistoffdurchtrittes. Dadurch wird die gegenüber DBS schwächere Weichmacherwirkung weiter reduziert und damit gleichzeitig die Möglichkeit, Wasser in Form von "bulk-like" Wasser einzulagern. Dies könnte auch die geringen Differenzen der Freigaberaten zwischen pH 4,4 und pH 10 erklären (Tab. 39). Die postulierte Abnahme des "bulk-like" Wassers nach Migration des DEP führt schlußendlich zu Permeabilitäten, welche erheblich unterhalb derjenigen der DBS enthaltenden Hüllen liegen.

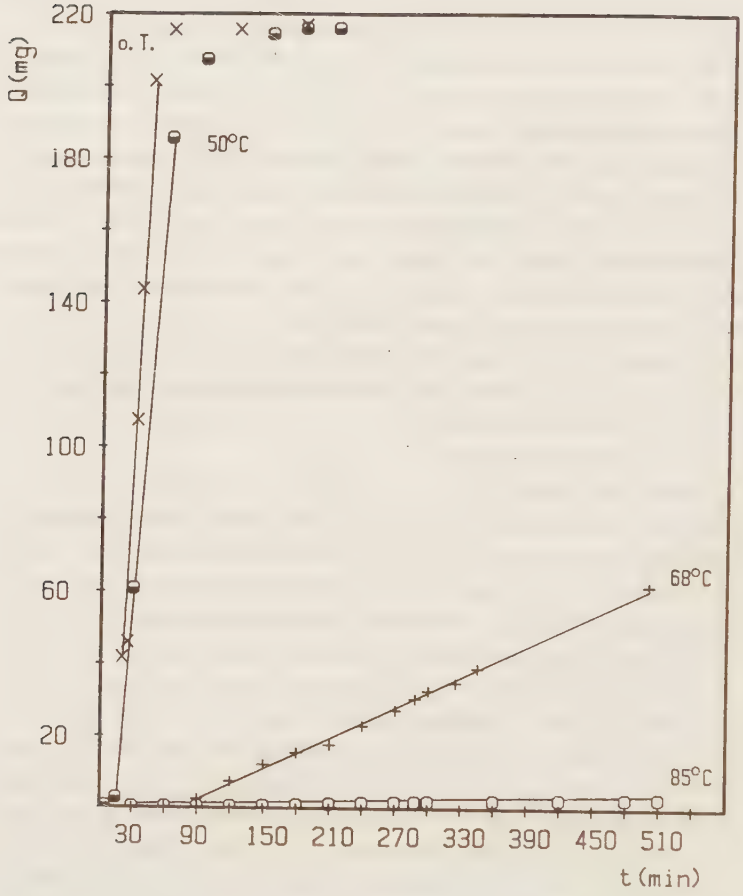


Abb. 45: Freisetzung der Theophyllinmikrokapseln in Abhängigkeit vor der Nachtemperung (Formiatpuffer pH 4,4)
Ansatz Theo/DEP (19,4% DEP-Gehalt), 0d Dispersionsstandzeit 18 - 21d Lagerzeit der Mikrokapseln
Freisetzungsbedingungen s. Abb. 38

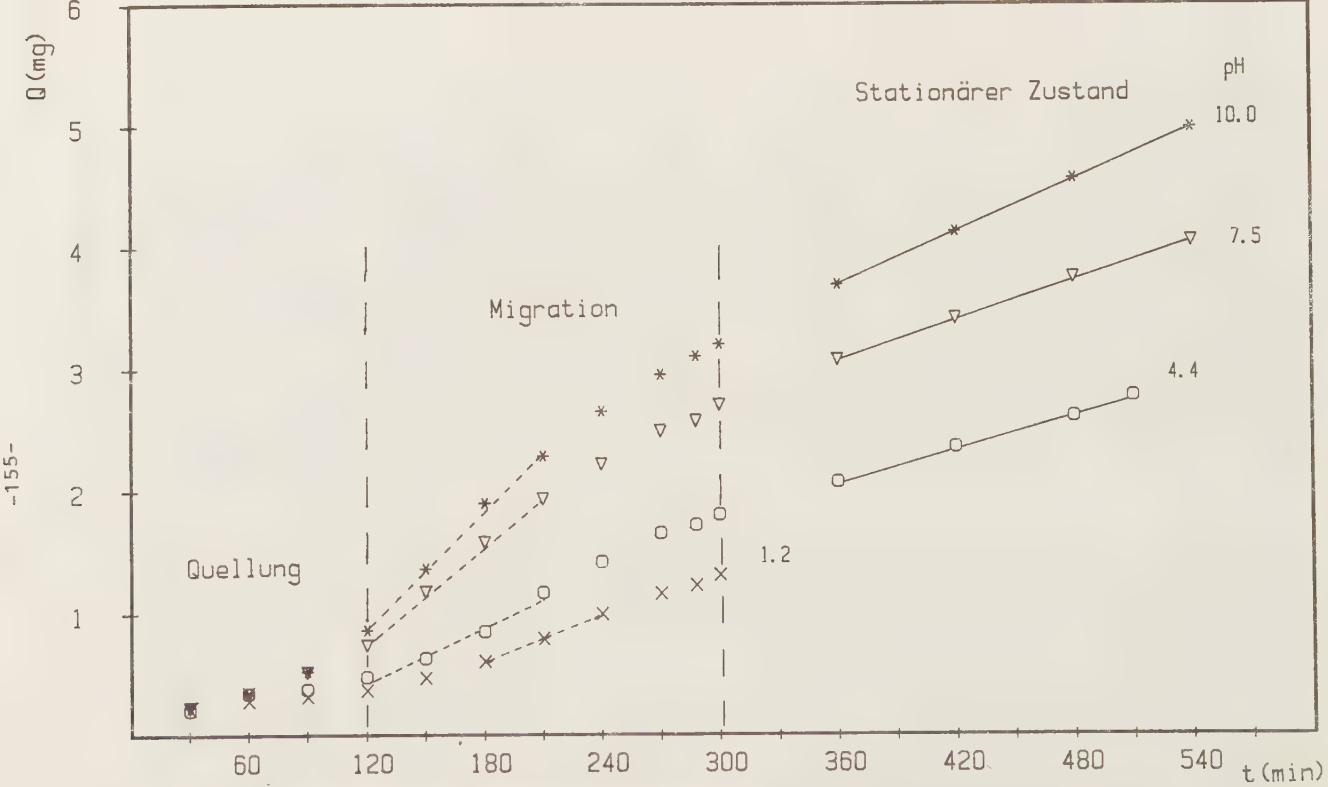


Abb. 46: Freisetzung der Theophyllinnmikrokapseln in Abhängigkeit vom pH-Wert
Ansatz Theo/DEP (19,4% DEP-Gehalt), 0d Dispersionsstandzeit, 1h85°C,
20 - 90d Lagerzeit der Mikrokapseln

x Puffer pH 1,2
o Puffer pH 4,4
▽ Puffer pH 7,5
o Puffer pH 9,1
* Puffer pH 10,0 (Carbonat)

5. Ergebnisbeurteilung

Die Freisetzungsdaten mit Theophyllin und den Weichmachern DBS bzw. DEP erhärten die in IV.12. kommentierten Resultate von Guaifenesinmikrokapseln.

- Erst bei Temperungstemperaturen oberhalb der MFT und im Bereich der T_g der trockenen Filme kann von einer optimalen Verfilmung gesprochen werden. DEP erweist sich als weniger effektiver Weichmacher.

- Der Weichmacher bestimmt Art und Ausmaß der Filmquellung und steuert damit ihre Arzneistoffpermeabilität. Da DEP aus dem Film migriert und der Anteil an Quellungswasser im Vergleich zum Gesamtwasser bzw. zu demjenigen von DBS-Filmen gering ist, verläuft die Freisetzung im stationären Zustand aus DEP-haltigen Mikrokapseln langsamer als aus DBS-haltigen.

- Die Tatsache, daß weichgemachte Filme für Ionen und hydrophile Moleküle (Saccharose) gut permeabel sind, weist auf die große Bedeutung von "bulk-like" Wasser für die Arzneistofffreisetzung hin.

- Eine Steuerung der Freigaberaten von Arzneistoffen mit Sättigungskonzentrationen um 1% ist allein über Variation des Weichmacherzuschlages und/oder der Temperungstemperaturen nicht möglich.

VI. REM-Untersuchungen an Mikrokapseln

Rasterelektronische Aufnahmen von nicht freigesetzten bzw. freigesetzten Theophyllinmikrokapseln geben ergänzende Hinweise auf die Filmstruktur bzw. auf den Mechanismus der Arzneistofffreisetzung. So sind in den Abb. 47 - 50 (Ansatz Theo/DEP) bzw. Abb. 51 - 54 (Ansatz Theo/DBS) schuppenartige Plättchen zu sehen, welche sich terrassenförmig übereinanderlagern und zu großen Anteilen die Mikrokapseloberfläche bedecken. Es handelt sich um auskristallisiertes NaL, das in den 3 - 4 Monaten zwischen Mikrokapselherstellung und deren Präparation aus den Überzügen ausgeschwitzt ist. Ein Nachweis auf Theophyllin mittels Zwikker-Reaktion war negativ. Die Strukturen ähneln Aufnahmen von ebenfalls ausgeschwitzten Emulgatoren (24, 197).
Entsprechendes findet sich auch auf ausgegossenen Aquacoatfilmen (Lagerzeit der Filme bis zur Präparation: 1 - 1,5 Monate), allerdings bleiben die beobachteten Efferenzen auf wenige Stellen begrenzt. Daher muß geschlossen werden, daß die Art der Filmherstellung ganz entscheidenden Einfluß auf die Filmausbildung und Alterung nimmt.

Eine Identifikation der Schuppen als "Tröpfchenstruktur" infolge der sukzessiven Trocknung einzelner Sprühtröpfchen (13, 182) scheidet aus, da die Schuppen von runder Gestalt sein müßten und die Mikrokapseloberfläche nach einem kurzen "Waschprozeß" von 2 Minuten in entmineralisiertem Wasser (Abb. 55 und 56) ihr schuppenförmiges Aussehen verloren hat. Damit scheidet auch CA als wesentlicher Bestandteil des Ablagerungsproduktes aus.
Die gespülte Oberfläche (Abb. 55 und 56) gleicht nun einer Apfelsinenhaut, in welcher einige ca. 1 - 10 µm große Krater unregelmäßig verstreut sind. Die Krater stammen von ehemaligen tröpfchenförmigen Weichmachereinlagerungen im Film, aus welchen der Weichmacher nach spätestens 8

Abb. 47 - 50: REM-Aufnahmen von Theophyllinmikrokapseln
Ansatz Theo/DEP (19,4% DEP-Gehalt, 0d Dispersionsstandzeit, 3-4m Lagerzeit der Mikrokapseln)

Abb. 47: ohne Nachtemperung (c.T.)

Abb. 48: Nachtemperung 1h50°C

Abb. 49: Nachtemperung 1h68°C

Abb. 50: Nachtemperung 1h85°C

Abb. 51 - 54: REM-Aufnahmen von Theophyllinmikrokapseln
Ansatz Theo/DBS (19,4% DBS-Gehalt, 0d Dispersionsstandzeit, 3-4m Lagerzeit der Mikrokapseln)

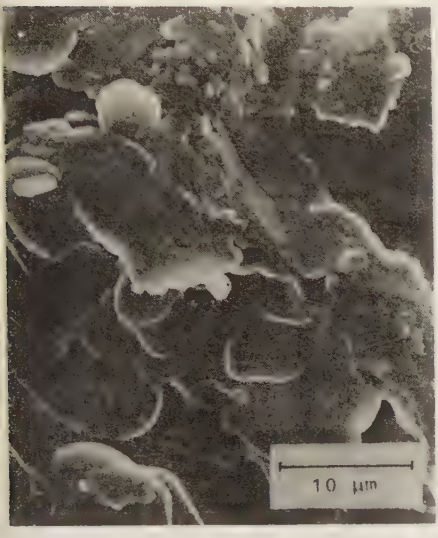


Abb. 51: ohne Nachtemperung (o.T.)

Abb. 52: Nachtemperung 1h50°C

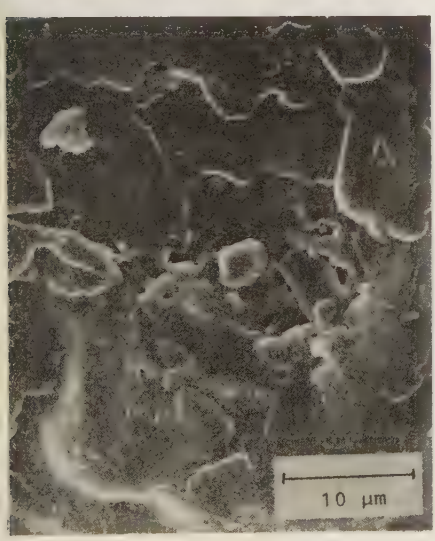


Abb. 53: Nachtemperung 1h68°C

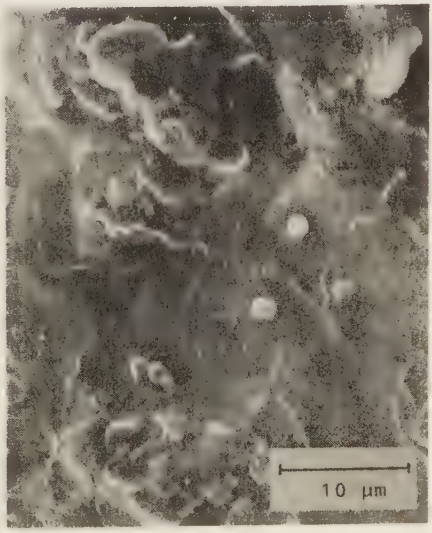
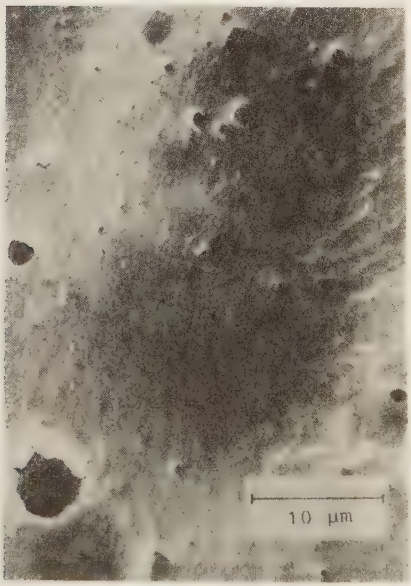


Abb. 54: Nachtemperung 1h85°C

Tagen in die umgebende Ethylcellulose eindiffundiert (s. dazu III.3.). Dieses für alle Mikrokapseln typische Bild der Oberfläche (Apfelsinenhaut) ist auch in den Abb. 47 und 48 für nicht gespülte Hüllen deutlich zwischen den Ablagerungen auszumachen.



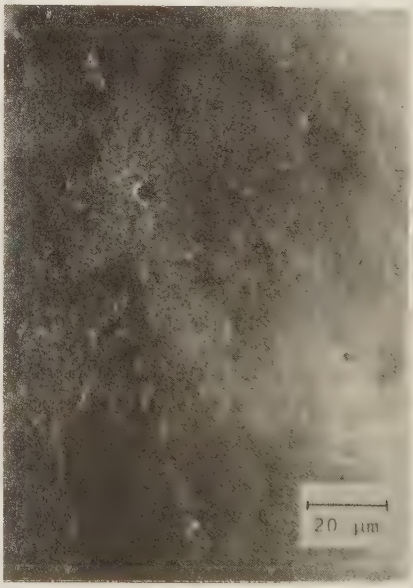


Abb. 55 - 56: REM-Aufnahmen von Theophyllinmikrokapseln nach einer Freisetzung von 2 min in entmineralisiertem Wasser
Ansatz Theo/DBS (19,4% DBS-Gehalt, 0d Dispersionsstandzeit, o.T., 4m Lagerzeit der Mikrokapseln)

Der oben bereits erwähnte Einfluß der Filmherstellung macht sich erneut bemerkbar, wenn Mikrokapselhüllen mit entsprechend gegossenen Filmen verglichen werden (s. dazu Abb. 8 - 10). Bei den Mikrokapselhüllen (0 Tage Dispersionsstandzeit) ist sowohl die Kraterhäufigkeit als auch deren Durchmesser gegenüber denjenigen der gegossenen Filme erniedrigt. Zumindest die letztere Tatsache ist mit der Tröpfchenzerstäubung beim Austritt aus der Sprühdüse zu erklären. Eine bei WICKS und WILKINSON (201) beschriebene Begründung für die Herkunft von Makroporen in Filmen - Schaumbildung innerhalb der zerkleinerten Tröpfchen - ist nicht übertragbar.
Die jetzt naheliegende Behauptung, die Arzneistoffpermeabilität basiere auf der Diffusion durch diese Krater, kann zurückgewiesen werden:

a) Die Krater weisen einen Grund auf, zu erkennen in Abb. 57, sind also keine durchgängigen Poren.

b) Nach Freisetzung in verschiedenen Puffern ist keine Unterscheidung von Mikrokapselhüllen mit Hilfe z.B. der Kraterhäufigkeit und Größe möglich (Abb. 57 und 58), wohingegen die Permeabilitäten (Tab. 37) um ca. eine Zehnerpotenz differieren.

c) Makroporöse Membranen weisen um den Faktor 100 größere Permeabilitätskoeffizienten auf (P-Wertebereich: $1 - 63 \cdot 10^{-8}$ $cm^2 \cdot s^{-1}$ (125, 126)).

Als einziges Merkmal, durch welches sich nach Freisetzung Mikrokapselhüllen mit sehr hoher Permeabilität (Abb. 58) von solchen mit sehr niedriger Permeabilität (Abb. 57) abheben, können längliche, "narbenartige" Risse beobachtet werden, die sich im gequollenen Zustand der Membran wahrscheinlich noch stärker ausweiten. Damit stünden dem Arzneistoff relativ große, spaltartige Öffnungen zur Verfügung, durch die er ungehindert austreten kann.

Abb. 57 - 58: REM-Aufnahmen von Theophyllinmikrokapseln nach Freisetzung in Puffern pH 1,2 bzw. 7,5 (s. V.4.1.) Ansatz Theo/DBS (19,4% DBS-Gehalt, 0d Dispersionsstandzeit, 42-46d Lagerzeit der Mikrokapseln)

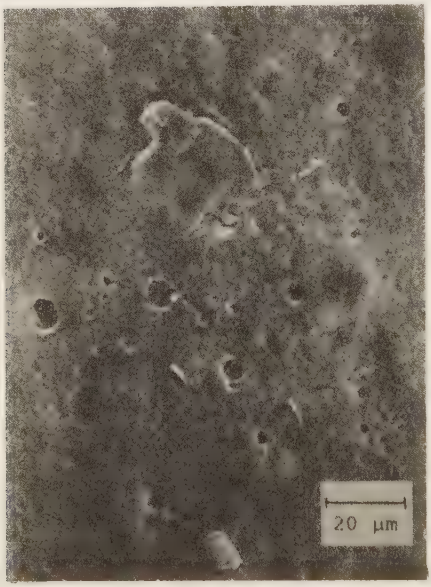


Abb 57: Nachtemperung 1h68°C
HCl-Puffer pH 1,2

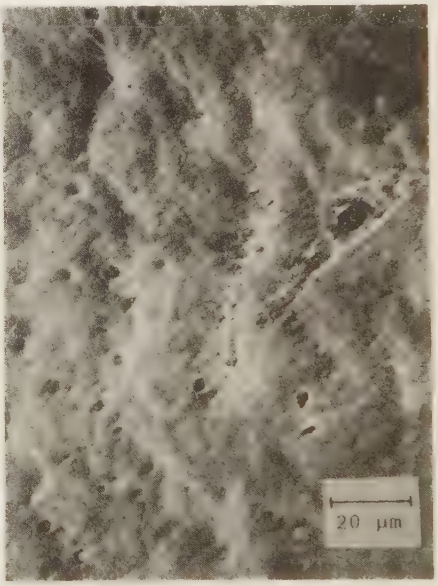


Abb. 58: Nachtemperung 1h50°C
Phosphatpuffer pH 7,5

VII. Diskussion

In diesem letzten Kapitel sollen zusammenfassend die Vorgänge bei der Filmbildung aus weichgemachten, wäßrigen Ethylcellulosedispersionen und bei der Arzneistoffdiffusion aus umhüllten Pellets erläutert und diskutiert werden, um abschließend aus den Ergebnissen eine Bewertung für die pharmazeutische Praxis vorzunehmen.

Filmbildung und -stabilität

Ausgehend von der Pseudolatexdispersion Aquacoat und den lipophilen Weichmachern DBS und DEP ist festzustellen, daß die eingebrachten Weichmacher 1 - 8 Tage in der Dispersion benötigen, um entsprechend ihrem VK in die Ethylcellulosepartikel bis zum Gleichgewicht einzudiffundieren (s. III. 3.). Wenn bei der Filmbildung die MFT überschritten wird, verschmelzen die einzelnen Latexteilchen zumindest soweit miteinander, daß ein per definitionem rißfreier Film entsteht. Das Verschmelzen beruht auf einer infolge Weichmacherzusatz und thermischer Aktivierung erhöhten Beweglichkeit der Ethylcelluloseketten, welche ihnen ein Verhaken bzw. Ineinandergreifen im Sinn der Autohäsionstheorie (199) ermöglichen. Die Ethylcellulosepartikel koaleszieren umso intensiver, je höher die einwirkende Temperatur und der Weichmachergehalt sind bzw. je weiter der Weichmacher in die Ethylcellulosepartikel einpenetriert (Standzeiteinfluß) ist. Parallel wird auch die innere Struktur des entstehenden, kohärenten Gels aufgelockert. Während das hydrophilere NaL eher an den Grenzen der ehemaligen Latexpartikel verbleibt, kann man vom lipophileren CA annehmen, daß er teilweise in die weichgemachte Ethylcellulose eindringt (s. IV.9.). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur frieren die Strukturen in einem metastabilen Zustand ein.

Bei Lagerung wird NaL als unverträglicher Filmbestandteil in einem relativ kurzen Zeitraum (ca. 30 Tage) unter Permeabilitätsabnahme der Filme (10 - 17%) an die

Oberfläche ausgeschwitzt, während CA im Film verbleibt (s. III.1.1.4., IV.9., VI.). Soweit der Weichmacher noch in isolierten Tröpfchen vorliegt (kurze Dispersionsstandzeit), diffundiert er unter Zurücklassung von Hohlräumen während höchstens 8 Tagen in das umgebende Gelgerüst. Die "eingefrorenen" Ethylcelluloseketten relaxieren mit der Zeit, was sich in einer zusätzlichen Permeabilitätsabnahme der Mikrokapselhüllen über 1,5 Jahre äußert (ca. 10%), allerdings nur bei pH-Werten der Freisetzung > 5 (s. unten und IV.9.).

Verhalten bei Wasseraufnahme

Von besonderem Interesse für die Arzneistofffreisetzung ist das Verhalten der Ethylcellulosefilme bei Aufnahme von wäßrigen Freigabemedien und der Vorgang der Arzneistoffdiffusion. Da die weichmacherhaltigen Filme eine beträchtliche Menge Wasser aufnehmen (bis zu 24%; s. III.2.) und sich einzelne Carboxylgruppen an den Ethylcelluloseketten befinden (pK_s = 6,2; s. IV.10.2.), muß die Reaktion der Filme auf Kontakt mit Wasser unterschiedlichen pH-Wertes sehr differenziert ausfallen: Ihre Permeabilität in alkalischen pH-Bereichen ist im allgemeinen deutlich höher (ca. 50 - 100 $\cdot 10^{-10}$ $cm^2 \cdot s^{-1}$) als in sauren (ca. 15 - 50 $\cdot 10^{-10}$ $cm^2 \cdot s^{-1}$; s. Tab 29, 30, 37, 39). Dies läßt sich auf ein Auseinanderdrängen der Polymerketten durch die dissoziierten und hydratisierten Carboxylgruppen zurückführen. Ist nur eine relativ schwache Verschmelzung der Latexteilchen erfolgt, resultiert eine mehr oder weniger intensive Rißbildung (Anstieg der P-Werte auf 250 - 400 $\cdot 10^{-10}$ $cm^2 \cdot s^{-1}$; s. auch VI.).

Bei pH-Werten < 5 ist der Dissoziationsgrad noch sehr klein und den Ketten ist es möglich, aufgrund des Weichmachereffektes des Wassers zu Beginn der Freisetzung zu relaxieren bzw. sogar noch fester zu verhaken (s. Tab. 29 und 30). Diese Relaxation ist bei pH-Werten > 5 erschwert bis unmöglich.

Permeabilität

Der Grenzwert der Permeabilität (Permeabilität relaxierter Filme) hängt vom Weichmachergehalt des Filmes, nicht aber von der Temperungstemperatur ab. Die Höhe der Temperatur hat indessen entscheidenden Einfluß auf den Koaleszensgrad. Dies ist aus dem zwar hinausgezögerten aber schlußendlich doch erfolgenden Aufreißen der Mikrokapselhüllen nach Temperung unterhalb der MFT bei pH-Wechselversuchen abzuleiten (s. Abb. 31), auch wenn eine gewisse Filmverbesserung bei pH < 5 möglich erscheint. Damit eine optimale Filmbildung erreicht wird, sind Temperaturen um mindestens 10°C oberhalb der MFT erforderlich.

Diffusionswege

Für den Arzneistofftransport aus den Mikrokapseln kommen, abgesehen von rißartigen Makroporen bei nicht optimaler Filmbildung insbesondere für pH-Werte > 7 ("Bulk flow"), zwei mögliche Wege - "Molecular flow" durch "bulk-like" Wasser bzw. "Molecular flow" mit Verteilung (s. B.IV.1.) - respektive eine Kombination in Betracht. Eine Diffusion durch kraterförmige Hohlräume (kurze Standzeit der weichmacherhaltigen Dispersion) scheidet aus (s. VI.).
Eine "Diffusionsschiene", bestehend aus Emulgatoren, ist zu verneinen, da gleichhohe Wassergehalte von Filmen mit und ohne eingelagertem Emulgator (aus wäßrigen Dispersionen bzw. organischen Lösungen) feststellbar sind. Die P-Werte variieren bei praktisch konstantem Emulgator-, aber differierendem DBS-Gehalt in den Mikrokapselhüllen.
Ausschließliche Diffusion durch eher lipophile Bereiche des Filmes ist nicht anzunehmen, da in diesem Falle sehr hydrophile Moleküle mit einem extrem niedrigen VK (wie Saccharose und Theophyllinanion bzw. -kation) nicht freigesetzt würden (s. V.4.1.). Auch die Abnahme der P-Werte mit zunehmender Ionenstärke (s. IV.10.1.) spricht gegen diese erste These, die sich scheinbar stützt auf

- die mit dem Weichmachergehalt ansteigende

Permeabilität und

- die identischen Diffusionskoeffizienten von Guaifenesin und Theophyllin (ca. 8 - 17 $\cdot 10^{-10}$ $cm^2 \cdot s^{-1}$) bei Berücksichtigung der verschiedenen VK-Werte.

Die zweite These - Diffusion durch die "freien Volumina" von "bulk-like" Wasserbereichen - wird durch folgende Ergebnisse untermauert:

- Das gute Diffusionsvermögen hydrophiler Moleküle durch den Film (s.o.).

- Die mit dem Weichmachergehalt der Filme ansteigende Menge von eingelagertem Wasser bzw. Permeabilität. Das Wasser liegt allerdings nicht homogen im Film vor (s. III.2.), seine Strukturierung hängt vom verwendeten Weichmacher ab.

- Die Abnahme der Permeabilität mit steigender Ionenstärke (s.o.).

- Die weitgehende pH-Unabhängigkeit der P-Werte bzw. sogar ein Anstieg im Alkalischen bei Freisetzungen mit dem Arzneistoff Theophyllin (s. Tab. 37).

- Die Linearität der Ausgleichsgraden im "Free volume plot" (s. V.4.1.), wobei sich in deren geringer Steigung eine starke Siebwirkung der Hülle ausdrückt.

- Das Verhältnis der P-Werte von Guaifenesin und Theophyllin (F_p = 1,6) erklärt sich aus der Einlagerung von Guaifenesin in den kernnahen Filmbereich mit geringem Diffusionswiderstand; dieser Bereich ist in der gemessenen Filmdicke d enthalten.

Für die dritte These, Diffusion sowohl durch "bulk-like" Wasser als auch durch eher wasserarme Bereiche, spricht der im Vergleich zu den Erfahrungen der Autoren ZENTNER, KIM und HUNKE (78, 91, 210, 211) relativ niedrige P-Anstieg (Verdopplung) im untersuchten Hydratationsbereich H (0,15 - 0,22).

Eine absolut sichere Aussage, ob der Arzneistoffdurchtritt nur durch "bulk-like" Wasser oder auch durch wasserarme Filmbereiche erfolgt, kann nicht getroffen wer-

den, da die VK-Werte von Guaifenesin und Theophyllin sich nicht genügend unterscheiden (VK-Bereich: 2,1 - 3,3 zwischen EC und Wasser).
Augenfällig ist indessen die enorm wichtige Rolle des Wassers bei der Freisetzung. Es bestimmt nicht nur über den pH-Wert den Dissoziationsgrad der Carboxylgruppen, sondern ermöglicht es bei 37°C den Ethylcelluloseketten, zu relaxieren bzw. sich noch zu verhaken. Der weichmachende Effekt des Wassers bei dieser Freisetzungstemperatur ist größer als derjenige höherer Temperungstemperaturen, die aber noch nicht zu optimaler Filmbildung führen. Er spielt bei 25°C nur eine untergeordnete Rolle.

Praktische Gesichtspunkte

Für die pharmazeutische Praxis stellt das System Aquacoat mit einem lipophilen Weichmacher, der geringe Migrationsneigung zeigt, eine erfolgsversprechende Alternative zu den organischen Lösungen des Filmbildners dar. Ein reproduzierbares Überziehen von hochkonzentrierten Arzneistoffpellets - auch mit sehr gut wasserlöslichen Wirkstoffen - ist ohne gravierende Substanzverluste in der Wirbelschicht leicht möglich. Allerdings müssen die nachstehenden Erfahrungen Berücksichtigung finden:

- Es ist darauf zu achten, daß Aquacoatdispersionen nicht mit konzentrierten Elektrolytlösungen in Kontakt kommen. Beim Überziehen von Pellets mit stark dissoziierenden Wirkstoffen ist mit mangelnder Filmbildung zu rechnen (s. II.3.).

- DBS als effektiverer Weichmacher ist DEP vorzuziehen (ausgeprägtere Absenkung der T_g und damit der MFT; s. III.4. und V.4.2.). Mit DBS werden über 5 Stunden (t_v) lineare Freisetzungsverläufe erhalten, im Gegensatz zu Überzügen mit DEP, das allmählich aus der Hülle migriert. Eine Auswahl anderer Weichmacher allein nach dem Löslichkeitsparameter δ erscheint problematisch.

- Eine wichtige Vorprüfung ist die Ermittlung der MFT. Wird die MFT um ca. 10°C überschritten, resultieren optimal verfilmte Hüllen, deren Permeabilität sich bei höheren Temperungstemperaturen nicht mehr ändert. Um eine Temperung auf der Horde zu vermeiden, bietet sich eine Nachtemperung in der Wirbelschicht bei gleichzeitigem Wassereinsprühen oder mit Overcoatbeschichtung (68) an.

- Lackauftragsmengen von 12 - 15%, bezogen auf die eingesetzte Pelletmenge, respektive Filmdicken ab 20 µm reichen aus, um einheitliche Überzüge zu erhalten.

- Eine Normierung der Standzeit der weichmacherhaltigen Dispersion ist notwendig, da sie die Permeabilität beeinflußt (s. IV.8.).

- Die Permeabilität der Ethylcellulosefilme kann durch Weichmachereinsatz nur um das Doppelte gesteigert werden: 11,5 bis 23,1% DBS-Zusatz ergibt P-Werte zwischen 25 und 60 $\cdot 10^{-10}$ $cm^2 \cdot s^{-1}$. Die Grenzen des Weichmachereinsatzes sind einerseits durch zu geringe Filmflexibilität andererseits durch Überschreiten des Klebpunktes festgelegt. Für Arzneistoffe mit kleiner Löslichkeit (< 1%) muß zur Erzielung von peroralen Arzneiformen mit konstanter und vollständiger Freisetzung innerhalb eines Zeitraumes von 5 Stunden der Dispersion ein die Hüllenpermeabilität erhöhender Hilfsstoff (Makroporenbildung) zugesetzt werden (125, 126).

- Eine Verlangsamung der Freigaberaten mit der Mikrokapsellagerzeit kann nach den ersten 30 Tagen unter physiologischen Verhältnissen nicht nachgewiesen werden. Es ist aber bei Lagerung mit Arzneistoffpermeation durch die Mikrokapselhüllen zu rechnen, wenn der Wirkstoff im Weichmacher löslich ist.

D) EXPERIMENTELLER TEIL

I. Spezifizierung von Ethylcellulose, Aquacoat und Weichmachern

1. Charakterisierung der Ethylcellulose

1.1. Erweichungs- und Zersetzungsbereich

Die Untersuchung erfolgt mittels Metallblock nach DAB 7; es wird diejenige Temperatur abgelesen, bei welcher die Ethylcellulosepartikel erweichen bzw. beginnen, sich zu verfärben.

1.2. T_g

Die T_g wird mit dem Differentialkalorimeter DSC-4 (Perkin Elmer, Überlingen) unter folgenden Bedingungen ermittelt*: Aufheizrate 20°C min^{-1}, Stickstoffbegasung, Registrierung nach vorherigem Lauf bis 150°C, Berechnung des Midpoint.

1.3. Korngröße

Die Siebung wird mit Hilfe der Laborsiebmaschine RETAC 3D (Retsch, Haan) und Prüfsieben Ø 1,60 und 1,25 mm (DIN 4188) über 5 Minuten durchgeführt.

---

* Mein Dank gilt Herrn Emde (Perkin Elmer, Düsseldorf) für die hilfreiche Unterstützung.

1.4. IR-, Fourier-IR-Spektroskopie

1.4.1. Analytik

a) IR-Spektroskopie*
Gerät: IR-Spektralphotometer 177 (Perkin Elmer, Überlingen); Einsatz von KBr-Preßlingen der EC und von mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH 102, Lehmann & Voss & Co, Hamburg), Messung der Transmission.
b) Fourier-IR-Spektroskopie**
Gerät: Fourier-Transform-IR-Spektrophotometer FTS 15E (Bio-Rad, München); Einsatz von KBr-Preßlingen der EC, alkalisierter EC (Salzbildung erfolgt mittels ethanolischer KOH) und von Carboxymethylcellulose (Tylose C100, Hoechst AG, Frankfurt), desweiteren wird von der EC ein Film (aus einer Lösung in Chloroform) auf eine plane Aluminiumfolie aufgebracht, Aufnahme von Reflexions- und Absorptionsspektren.

1.4.2. Spektren

In den Abb. 59 - 60 bzw. 61 - 64 sind die IR- respektive FIR-Spektren wiedergegeben. Die nach TIPSON (192) typischen Banden der nichtionisierten Carbonsäure bei ca. 1736 cm^{-1} (C=O - Valenzschwingung) und der ionisierten Carbonsäure bei ca. 1600 - 1637 cm^{-1} (C-O - Valenzschwingung) sind im Spektrum der alkalisierten EC zu erkennen, während beide bei der EC (KBr-Preßling und Film) nur sehr schwach ausgebildet sind; durch die geringe Zahl der vorkommenden Carboxylgruppen (s. C.IV.10.2.) läßt sich die für Carboxyl-

---

* Für die Möglichkeit der Aufnahme von IR-Spektren danke ich Herrn Prof. Dr. Möhrle.

** Die FIR-Aufnahmen wurden freundlicherweise von Prof. Dr. Baumgarten angefertigt.

Abb. 59 und 60: IR-Spektren

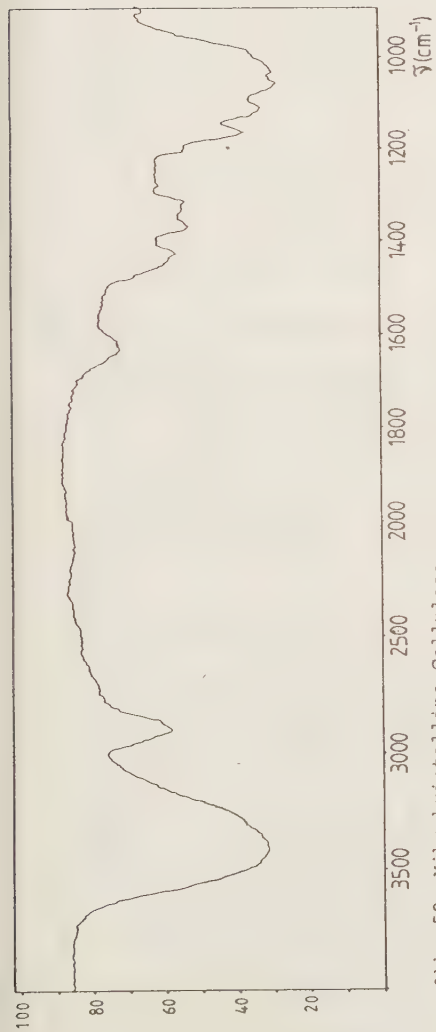


Abb. 59: Mikrokristalline Cellulose

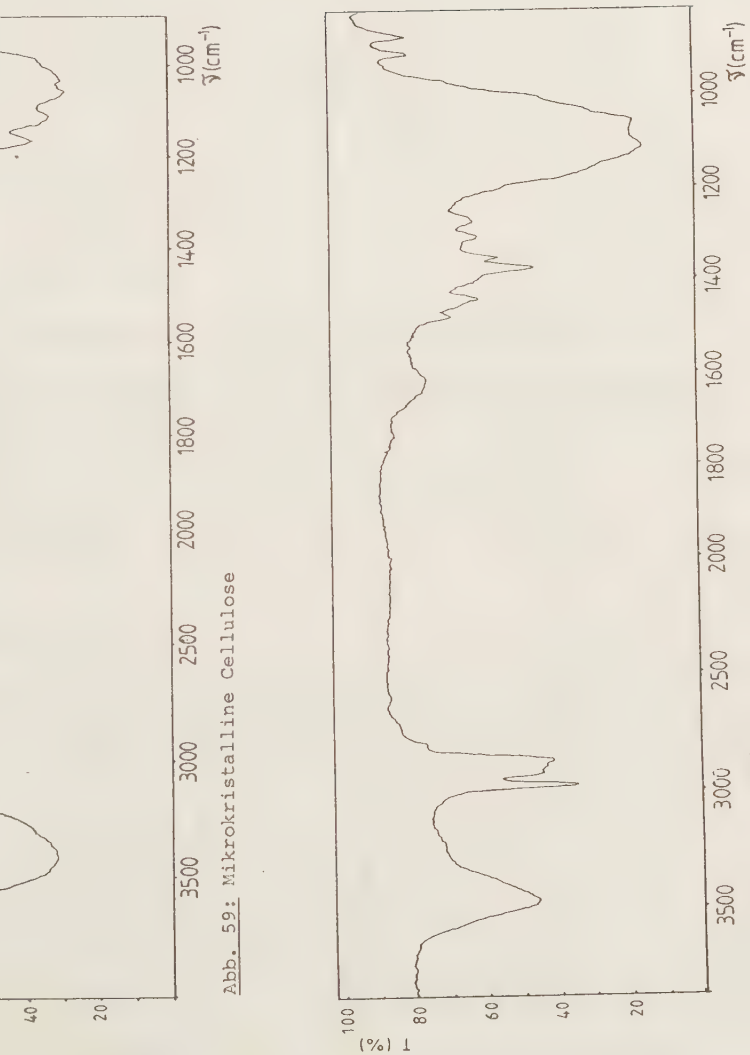


Abb. 60: Ethylcellulose

Abb. 61 - 64: FIR-Spektren

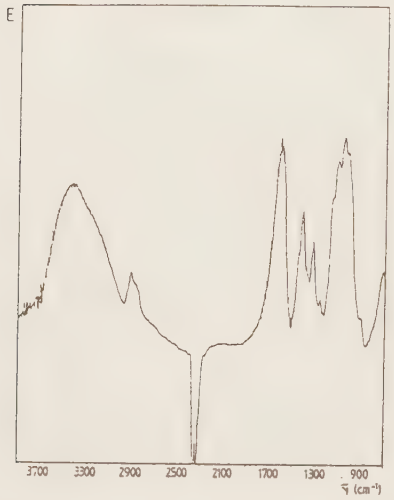


Abb. 61: Na-Carboxymethyl-cellulose

Abb. 62: Alkalisierte EC

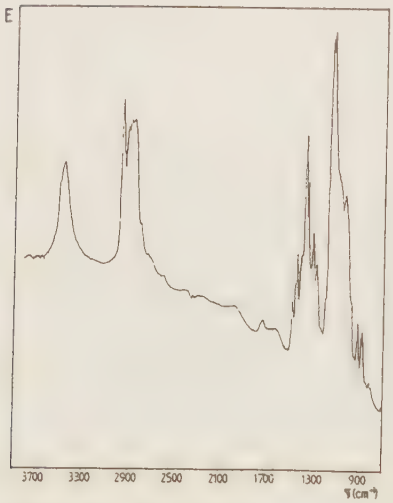


Abb. 63: EC (Film)

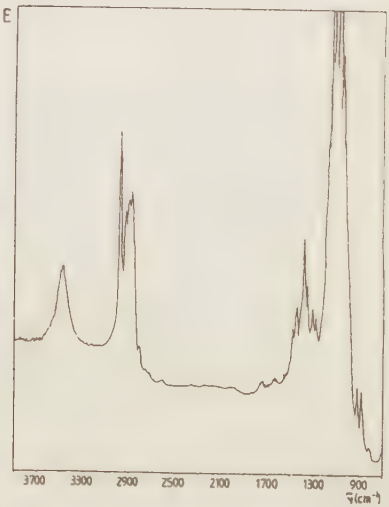


Abb. 64: EC (KBr-Preßling)

gruppen untypisch flache Peakform erklären. Desweiteren mögen auch Wasserstoffbrückenbindungen zu den Hydroxylgruppen für die mangelnde Peakhöhe, die mit einer Basisverbreiterung einhergeht, verantwortlich sein, zu sehen im Vergleichsspektrum der Na-Carboxymethylcellulose bei 1620 cm^{-1}. Bei den IR-Spektren stimmen Lage und Form des Peaks bei 1630 cm^{-1} überein. Im Fingerprint-Bereich sind eindeutige Peakzuordnungen wegen fehlender Vergleichsspektren nicht möglich.

2. Analytik der Aquacoatdispersion

2.1. Feststoffgehalt

Einerseits wird der Feststoffgehalt mit dem Planwägegläschen (Dinckelacker & Co., Mainz) nach DIN 53189 bzw. durch Verdampfung aus einer Petrischale bestimmt; andererseits wird die Herstellermethode angewendet: Einwaage von 10 g Ottawasand (hier: gereinigter Seesand, Merck) und 5 ml Aquacoatdispersion mit anschließender Trocknung bei 60°C über 1 Stunde.

2.2. Carkhuff-Boyd-Titration

Die Ermittlung der Menge NaL in der Aquacoatdispersion erfolgt analog der Gehaltsbestimmung von Cetylstearylschwefelsaurem Natrium DAB 8.

2.3. Relative Dichte

Bestimmung mit einem Pyknometer nach Gay-Lussac.

2.4. Rheologisches Verhalten

Gerät: Rotovisko RV (Haake, Karlsruhe) mit Meßkopf DMK 50 und Meßeinrichtung MV II P; externe Vorgabe der Drehzahl durch Programmgeber PG 114; Thermostatisierung auf 25°C. Durchführung: Eingabe der Dispersion aus dem Standgefäß in den Meßbecher unter Vermeidung überflüssiger Scherung mit anschließender zehnminütiger Temperierung, dann Aufnahme zweier Fließkurven. Jeweilige Berechnung der Viskositäten bei der Drehfrequenz 100 und 256 min^{-1} (entsprechend D = 88 s^{-1} bzw. 225 s^{-1}) über den Gerätefaktor 440,8 $mPa \cdot s \cdot Skt^{-1} \cdot min^{-1}$.

2.5. Säure-Base-Titration

Vorlagen: a) Blindwert 40,00 ml destilliertes Wasser,
30 Minuten stickstoffbegast
2,00 ml 0,1 N-NaOH

b) Probe 2,4257 g Aquacoat (= 0,6186 g EC)
40,00 ml destilliertes Wasser,
30 Minuten stickstoffbegast
2,00 ml 0,1 N-NaOH

Durchführung (116, 151): Mittels Dosierpipetten Pipetman P 20 und P 1000 (Gilson, F-Villiers le Bel) werden in Schritten von 50 - 400 µl 0,1 N-HCl der Probe zugesetzt, mit einem Magnetrührer bis zur Stabilisierung des pH-Wertes (pH-Meter s. III.1.3.) umgerührt und die exakten pH-Werte bei Stillstand des Magnetrührers abgelesen (Temp. = 25°C). Nach Auftragung der jeweiligen pH-Werte gegen die Menge an zugesetzter HCl lassen sich durch Verschieben der Blindwertstitrationskurve mittels Schablone die Differenzen an verbrauchter HCl ablesen (Abb. 65). Die Halbstufenhöhe der so konstruierten Differenzkurve gibt den pK_s-Wert der Säurefunktion an.

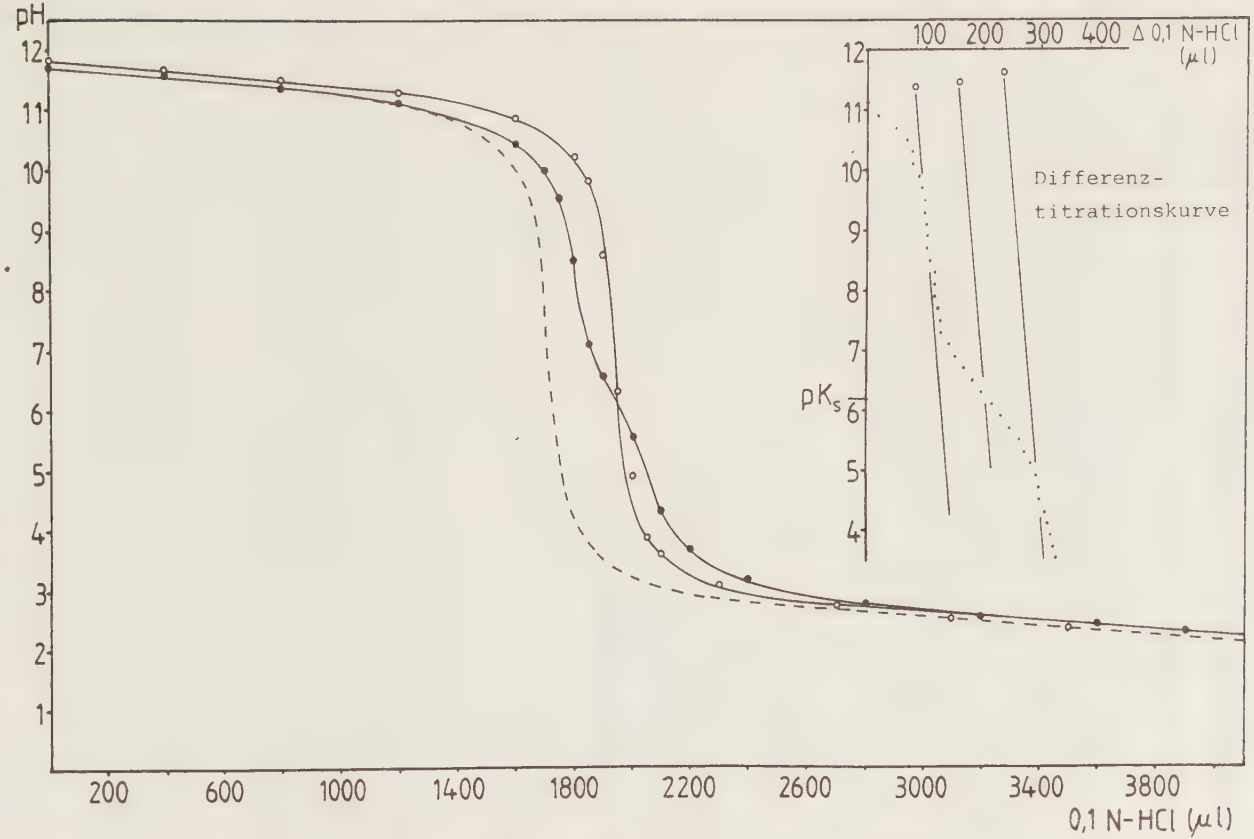


Abb. 65: Bestimmung des pK_s-Wertes nach Parke-Davis der sauren Funktion von EC in Aquacoat

o——o Titrationskurve für 0,1 N-NaOH als Vorlage (- - - - mit Schablone verschoben)

•——• Titrationskurve für Aquacoat in 0,1 N-NaOH

3. Charakterisierung der Weichmacher

3.1. Flüchtigkeit

Zur Ermittlung der Flüchtigkeit der Weichmacher DBS (Rilanit DBS; Henkel, Düsseldorf) und DEP (DEP zur Synthese; Merck-Schuchardt, Hohenbrunn) - werden Planwägegläschen (Fläche 28,3 cm^2) bzw. Petrischalen (Fläche 26,4 cm^2) verwendet. Die Trocknungsdauer beträgt 1 Stunde bei 68 bzw. 85°C respektive 2 Stunden bei 105°C; die Einwaage liegt beim Planwägegläschen zwischen 113 und 127 mg bzw. bei der Petrischale zwischen 3,6 und 4,5 g.

3.2. Brechungsindex

Erfassung mit Abbé-Refraktometer Typ A (Zeiss, Oberkochen) bei 20°C.

3.3. Erstarrungspunkt

Meßgerät s. 1.2.; Abkühlrate 20°C min^{-1}; Ermittlung des Peakmaximums.

3.4. Löslichkeit der EC in Weichmachern

Es werden nacheinander kleine Mengen EC zu 50 g Weichmacher gegeben, mittels Magnetrührer umgerührt und die vollständige Auflösung beobachtet.

II. Membranuntersuchungen

1. Herstellung weichmacherhaltiger Dispersionen

Nach fünfminütigem intensiven Schütteln der Aquacoatdispersion im Liefergefäß werden entsprechende Mengen Dispersion und Weichmacher vereinigt und über 30 Minuten bei 400 min^{-1} mit einem Glasflügelrührer gemischt. Ein kurzes zwischenzeitliches Umrühren mit einem Glasstab gewährleistet, daß Weichmachertröpfchen, die stark an der Glaswand anhaften, untergemischt werden.

2. Filmprüfungen

2.1. Makroskopisches Erscheinungsbild

Bei Durchsicht durch die noch auf den Glasplatten befindlichen Filmen wird allgemeines Aussehen (klar, milchglasartig) und Homogenität (Anzahl und Größe der Weichmachertröpfchen) sowie Rißbildung bewertet.

2.2. Mechanisches Verhalten

Kriterien sind einerseits das Filmverhalten beim Abziehen von der Glasplatte (läßt sich der Film leicht mittels Rasiermesser von der Glasplatte abheben oder zerfällt er in Bruchstücke), andererseits das Ausmaß der Elastizität und Reißfestigkeit bei einfacher Dehnung.

2.3. Dichtigkeit gegenüber Methylenblau und Phenolrot

2.3.1. Methylenblau

Mehrere Filmstücke werden vorsichtig und luftblasenfrei auf mit entmineralisiertem Wasser getränkte Filterpapiere in Petrischalen gelegt; mittels einer Mikropipette ist nun Methylenblaulösung (0,02%; Methylenblau, Merck, Darmstadt) tröpfchenweise (5 - 10 Tropfen je nach Größe des Filmstückes) unter Vermeidung solcher Bereiche, die von Rissen - infolge des Abziehprozesses - durchzogen sind oder an den Filmrändern liegen, aufzugeben und die Petrischalen zu verschließen. Bis zu 2 Stunden erfolgt die Beurteilung der Methylenblaupermeation bei geschlossener Petrischale; nach 2 Stunden werden die Filmstücke vom Filterpapier entfernt, um die ehemaligen Auflageflächen auf Intensität der Blaufärbung zu prüfen.

2.3.2. Phenolrot

Wie bei den Versuchen mit Methylenblaulösung tüpfelt man Phenolrotlösung - 50 mg Phenolrot (Phenolrot Indikator, Merck, Darmstadt), 1 ml 0,1 N-NaOH und 50 ml entmineralisiertes Wasser - auf Filme, welche auf Filterpapiere, getränkt mit Phosphatpuffer pH 8 bzw. entmineralisiertem Wasser, aufgebracht werden und beobachtet eine eventuelle Verfärbung der letzteren.

2.4. Wasserfestigkeit

Die Prüfung auf Wasserfestigkeit wird ähnlich wie in 2.2. durch einfache Dehnung der gewässerten Filmstücke durchgeführt.

2.5. Filmdicke

Die Dicke schmaler Filmschnitte (10 - 15 je Probe), mittels Vaseline auf Objektträgern fixiert, wird anhand eines geeichten Okularmikrometers vermessen (Gerät s. 2.8.1.).

2.6. Bürger-Analyse (NaL-Nachweis)

Ein Filmstreifen (19,4% DBS) wird nach einstündiger Trocknung bei 68°C und einer weiteren Stunde Abkühlung bei Raumtemperatur für 30 Minuten in einen Kühlschrank eingebracht. Nach erneuter Temperierung bei Raumtemperatur (3 Stunden) wird mit entmineralisiertem Wasser abgespült. Zu 5 ml des Spülwassers fügt man 5 ml Petrolether und 5 Tropfen eines Mischindikators - 22,4 mg Methylenblau, 26,6 mg Brenzkatechinviolett (Merck, Darmstadt) in 100 ml destilliertem Wasser - hinzu. Nach kräftigem Umschütteln läßt man absetzen. Es ergibt sich, entsprechend einer Blindprobe mit einer 0,05% NaL-Lösung, ein schwach blauer Ring an der Phasengrenze bei gelber Wasserphase.

2.7. Wasseraufnahme

Zur Fertigung der Dispersionen ist, wie bei 1. beschrieben, vorzugehen (6 - 8 Tage Standzeit der weichmacherhaltigen Dispersionen). Für die Filmherstellung aus organischen Lösungen werden 150 g Chloroform und die benötigte Menge Weichmacher homogen vermischt und anschließend 15 g EC zugefügt. Hiernach wird über 5 Minuten bei 600 min^{-1} mit dem Glasrührer umgerührt.
Die Dispersionen bzw. Lösungen läßt man auf eine Glasplatte auftropfen bis sich ein zusammenhängender Flüssig-

keitsfilm gebildet hat; die Trocknung erfolgt für 1 Stunde bei 68°C in einem belüfteten Trockenschrank. Nach Digerieren der Filme (Filmeinwaage: 247 - 404 mg) in entmineralisiertem Wasser (37°C) werden sie kurz zwischen zwei Filterpapieren unter gelindem Druck von Oberflächenwasser befreit und ihre Gewichtszunahme festgestellt. Bei den Filmen, entstanden aus organischer Lösung, folgt ein Trocknungsprozeß von 1 Stunde bei 68°C und einer über 2 Stunden bei 105°C; der Trocknungsverlust zwischengeschalteter Trocknungen bei 68°C und 85°C wird in den Trocknungsverlust bei 105°C einbezogen.
Aus den Gewichtsdifferenzen der gequollenen bzw. getrockneten Filme zur jeweiligen Filmeinwaage errechnet sich unter Bezug auf die Masse an EC der prozentuale Gewichtszuwachs (Q) respektive der prozentuale Gewichtsverlust (S); die Dichten der Weichmacher bleiben unberücksichtigt. Bei den Filmen aus organischer Lösung werden überwiegend Doppelbestimmungen durchgeführt; die Abweichung vom Mittelwert beträgt maximal 25%, wobei der Fehler bei niedriger Quellung besonders hoch ausfällt.

2.8. Mikroskopie und REM

2.8.1. Mikroskopie

Die mikroskopischen Beobachtungen werden mit dem Forschungsmikroskop Standard 15 mit Polarisationseinrichtung (Zeiss, Oberkochen) durchgeführt.

2.8.2. Rasterelektronenmikroskopie

Gerät*: Präparationsanlage Z 400 (Leybold, Köln), Mikroskop ISI-60 (Intern. Scientific Instruments, München) mit Microanalysis System Ortec 6230 (Ortec, München).
Durchführung: Die Proben werden mit Gold gesputtert und unter Vakuum (0,04 Pa) bei 30 kV abgerastert.

2.9. Thermoanalytik

2.9.1. DSC

Gerät: s. I.1.2.
Durchführung: Es werden jeweils zwei Läufe je Probe gefahren (Aufheizrate 20°C min^{-1}; Stickstoffbegasung), wobei sich die Glasübergangsstufe je nach Temperatur der Mikrokapselhüllen (Ansätze D, E, H) im ersten Lauf (Mikrokapselfraktionen ohne Nachtemperung) bzw. zweiten Lauf (Nachtemperung bei 68°C) zeigt (Berechnung des Midpoint).

2.9.2. Klebpunkt

Die Folienherstellung entspricht der in 2.7. beschriebenen. Kleine Filmstücke werden auf den Metallblock DAB 7 gelegt und auf der Metalloberfläche bewegt. Es wird diejenige Temperatur (Aufheizrate 1°C min^{-1}) ermittelt, bei welcher die Folie beginnt, auf der Metalloberfläche zu kleben. Die in Tab. 15 aufgeführten Werte ergeben sich als Mittelwerte aus 2 - 5 Versuchen. Die Variationsbreite beträgt maximal 9°C.

---

* Von Herrn Prof. Dr. Kranz wurde uns freundlicherweise das REM zur Verfügung gestellt. Frau Dr. Hammer übernahm dankenswerterweise die Einführung und Betreuung.

2.9.3. Mindest-Filmbildetemperatur (MFT)

Gerät*: Coesfeld-Thermostair (Coesfeld GmbH, Dortmund), Typ MFT "D" Nr. 58639 mit 20 Meßstellen
Durchführung: Auf die Oberfläche eines glatten Metallblockes wird eine Aluminiumfolie mit einem Wärmeleitfähigkeitsöl aufgebracht. Nach Dispersionshomogenisierung (Dispersionsstandzeit 8 - 23 Tage bzw. ungelagert) mit einem Glasrührer über 5 Minuten bei 400 min^{-1} und Einstellung des Temperaturgefälles (15,0 - 51,2°C) werden die Dispersionen mittels eines Rakels von der kühlen Blockseite her aufgezogen. Die Beobachtung des Weißpunktes bzw. der MFT wird ohne eine Abdeckung der Heizplatte vorgenommen. Versuchswiederholungen bei den Dispersionen 13,3 bzw. 18,0% (DBS/ECW) weichen um weniger als 1°C vom jeweils zuerst bestimmten Wert ab.

III. Herstellung und Prüfung überzogener Guaifenesinpellets

1. Arzneistoffanalytik

1.1. Schmelzpunkt

Die Ermittlung des Schmelzpunktes von Guaifenesin** mit dem Schmelzpunkt-Bestimmungs-Apparat MF-370 (Gallenkamp, GB-London) ergibt einen Wert von 79,5°C (Aufheizrate 1°C min^{-1}).

---

* Für die Betreuung und Durchführung der Messungen danke ich Herrn Coesfeld ausdrücklich.

** Die Firma Dr. Christian Brunnengräber, Lübeck, stellte großzügigerweise den Arzneistoff zur Verfügung.

1.2. UV-Absorptionsspektrum

Gerät: Registrierendes Spektralphotometer DMR 10 (Zeiss, Oberkochen)
Durchführung: Guaifenesin besitzt im Absorptionsspektrum ein Maximum bei 272,8 nm ($E^{1\%}_{1cm}$ = 119,00 bei 20°C, entmineralisiertes Wasser). Durch Spektrenaufnahme bei verschiedenen Temperaturen lassen sich folgende isosbestischen Punkte ermitteln:

λ (nm)	$E^{1\%}_{1cm}$
248,9	15,29
275,6	112,80

Für die Wellenlängen 272,8 nm und 248,9 nm, welche zur Gehaltsbestimmung dienen, wird die Gültigkeit des Lambert-Beer'schen Gesetzes überprüft.

1.3. Sättigungskonzentrationen

Die Versuchsansätze (n = 3 - 6) werden bei 37°C mit einem Magnetrührer über mindestens 48 Stunden gerührt, Proben mit einer vortemperierten G4-Glasfritte entnommen, verdünnt und vermessen (λ = 272,8 nm).
Eingesetzte Lösungen (μ = 0,1):

0,1 N-NaCl (pH = 5,7)
Gastric Fluid USP XXI ohne Pepsin (pH = 1,2)
Intestinal Fluid USP XXI ohne Pankreatin (pH = 7,5)

pH-Messung der Filtrate mit geeichten Digital-pH-Meter Typ 507 (Knick, Berlin) und Glaselektrode Typ 405 (Ingold, Frankfurt).

1.4. Verteilungskoeffizienten

1.4.1. DBS/Wasser

Um eventuelle konzentrationsabhängige Einflüsse auf den VK zu erkennen, werden je 10 ml Arzneistofflösung (Konzentrationsbereich 0,03 - 3,0 g Guaifenesin/100 ml) mit 50 - 70 ml DBS über 5 Stunden bei 37°C geschüttelt, die Phasentrennung abgewartet und die Restkonzentration in der wäßrigen Phase bestimmt. Der VK ergibt sich aus (119):

$$VK = \frac{\text{Arzneistoff lipophile Phase} \cdot \text{ml wäßrige Lösung}}{\text{Arzneistoff Wasserphase} \cdot \text{ml lipophile Phase}}$$

Bei sehr hohen Konzentrationen (25 g Guaifenesin/100 ml) nimmt der VK einen Wert von 0,2 an.

1.4.2. EC/Wasser

Es werden 40 - 50 ml Arzneistofflösung (Konzentrationsbereich 3 - 30 mg/100 ml) mit 1 - 10 g EC über 5 bzw. 48 Stunden bei 37°C geschüttelt, die EC absetzen gelassen, durch ein Membranfilter (Porenweite 0,2 µm, Sorption durch das Filter wird experimentell überprüft und ist vernachlässigbar) filtriert und die Extinktion der wäßrigen Phase ermittelt. Eine Verlängerung der Schüttelzeit auf 48 Stunden hat keinen Einfluß auf den VK.

1.4.3. Weichmacherhaltige Folien/Wasser

Die Folien werden, wie in II.2.7. beschrieben, aus wäßrigen Dispersionen (6 - 8 Tage Standzeit der weichmacherhaltigen Dispersionen) hergestellt. Mit einem Ansatzverhältnis von ca. 0,5 g Folie und 50 ml Arzneistofflösung (Konzentrationsbereich 3,6 - 42,1 mg/100 ml) wird der VK nach 5 Stunden erfaßt.

2. Analogrechnersimulierung

Gerät: Analogrechner Mini AC mit Schreiber Varioplotter 1110 (EAI, Aachen)
Durchführung: Nach Eingeben der kinetischen Parameter auf die Potentiometer erfolgt eine Eichung der Achsen über die Maschineneinheiten (Zeitskalenfaktor Rechnerzeit/Echtzeit = $2{,}778 \cdot 10^{-4}$). Während der Simulation der Arzneistofffreigabe aus der Depotarzneiform ist auf die Abschaltung der Erhaltungsdosis D_m über den Kippschalter MS (s. Abb. 14, B.IV.2.2.) zu achten, wenn $D_m = 0$).

3. Pelletherstellung und deren Prüfung

3.1. Herstellung mit dem Marumerizer

Geräte: Extruder Typ EXD-60 (Elanco, Bad Homburg); der Marumerizer ist ein Eigenbau von Sanol-Schwarz*.
Substanzen: Guaifenesin (s. 1.)
Mikrokristalline Cellulose, Avicel PH 101
(Lehmann & Voss & Co, Hamburg)
Polyvinylpyrrolidon, Kollidon K 90
(BASF, Ludwigshafen)

3.2. Pelletprüfung

3.2.1. Scheindichte

In einem 25 ml Pyknometer nach Reischauer wird bei 20°C das Volumen einer bestimmten Einwaage Pellets (Fraktion Ø = 0,8 - 1,0 mm) mit Petroleumbenzin als Dispersionsmittel erfaßt.

3.2.2. Abrieb

Die Bestimmung des Abriebs erfolgt im Tablettenabriebtester Typ TAP (Erweka, Heusenstamm) mit einer Pelletmenge (Fraktion Ø = 0,8 - 1,0 mm) von 10 g über 12 Minuten.
Ein Abriebversuch in der Wirbelschicht (Gerätebeschrei-

---

* Der Firma Sanol-Schwarz, Monheim, sei für die Gerätebereitstellung, Herrn Apotheker Gießelmann für seine Betreuung gedankt.

bung s. 4.) läuft unter folgenden Bedingungen ab:

Trockentemperatur	60°C
Ablufttemperatur	48°C
Luftdurchsatz	190 m^3 h^{-1}
Druckluft	0,15 MPa
Pelleteinwaage	300 g
Versuchszeit	25 Minuten

3.2.3. Arzneistoffgehalt

Nach Einwaage von ca. 480 mg Pellets, Auflösung des Arzneistoffs in entmineralisiertem Wasser und Filtration durch G4-Glasfritte wird die Extinktion bei 272,8 nm bestimmt.

3.2.4. Arzneistoffauflösung

Freisetzungsapparatur	: s. 6.
Medium	: 1 l entmineralisiertes Wasser
Probenmenge	: 480 mg Pellets (Fraktion Ø 0,8 - 1,0 mm) = 451 mg Guaifenesin

4. Filmauftrag in der Wirbelschicht

Gerät: STREA I (Aeromatic, CH-Muttenz) mit Plastiksprühturm und Zweistoffdüse
Arbeitsbedingungen: s. Tab. 40 und in C.IV.4.1. Tab. 21.
Abluftklappe maximal geöffnet entsprechend ca. 190 m^3 h^{-1} - gemessen mit Testovent 4300 plus Flügelradanemometer (Testoterm KG, Lenzkirch);
Messung der Einlauf- und Auslaßtemperatur über die im

Wirbelschichtgerät vorgegebenen Meßfühler; Messung der Bettemperatur über Thermoelement T 432-1 (180 mm über Siebboden installiert) und Anzeigerät Therm 4201 (Ahlborn Meß- und Regelungstechnik, Holzkirchen), kontinuierliche Temperaturerfassung mittels Schreiber Servogor 310 (BBC Goerz/Metrawatt, Nürnberg).

Tab. 40: Detaillierte Sprühbedingungen zur Herstellung der Guaifenesinmikrokapseln

Ansatz	FGW (%)	Einlaß-(IT), Auslaß-(OT) Bettemperatur(BT) (°C)	Pellet-menge(g)	Versprühte Lackm. (%)
Pellet- bzw. Mikrokapseldurchmesser 1,0 - 1,25 mm				
A	35,8	IT 40; OT 40; BT 38,0	300	15,3
B	32,6	IT 40; OT 40; BT 40,5 zusätzliche Temperung IT 61; OT 50; BT 54,0	300	13,9
C	34,7	IT 40; OT 40; BT 40,8	300	14,7
D	32,6	IT 40; OT 42; BT 40,6	200	14,3
E	34,7	IT 40; OT 43; BT 40,7	200	14,9
Pellet- bzw. Mikrokapseldurchmesser 0,8 - 1,0 mm				
F_1	32,6	IT 44; OT 42; BT 40,3	200	22,3
F_2		IT 44; OT 43; BT 42,0		31,7
F_3		IT 43; OT 44; BT 41,9		69,6
G	34,7	IT 42; OT 40; BT 40,7	200	22,1
H	33,7	IT 40; OT 40; BT 40,8	200	21,7
I	33,7	IT 40; OT 40; BT 40,8	200	21,7
K	33,7	IT 42; OT 42; BT 40,6	200	21,7

Zuführung der Dispersion, die während des Sprühvorganges im Vorratsgefäß gerührt wird, über eine Schlauchverbindung aus elastisch modifiziertem Polyvinylchlorid (Tygon^{R}, Norton, USA-Akron, Ohio) mittels STA-Vielfach-Schlauchpumpe 131900 (Desaga, Heidelberg) - eine Sorption des Weichmachers kann ausgeschlossen werden.
Bis auf die Ansätze F_1 - F_3 (Lot Nr. J 3423) und K (Lot Nr. J 4235) wird die Aquacoatcharge mit Lot Nr. J 3213 eingesetzt.
Der Lackauftrag ergibt sich aus der Menge versprühter weichgemachter Dispersion und ihrem Feststoffgehalt (FGW).

Bei einer Fraktion (B-54°C) schließt sich nach dem eigentlichen Sprühvorgang und Entnahme der anderen Fraktionen eine Nachtemperung in der Wirbelschicht an. Über 17 Minuten werden die Mikrokapseln bei 45,5°C Betttemperatur in der Wirbelschicht getempert und hierbei entmineralisiertes Wasser (Sprührate 6,6 ml min^{-1}, Sprühdruck 0,06 MPa) zugesprüht; nach einer Abkühlung auf 31,2°C folgt eine weitere Temperung bei 54,0°C über 20 Minuten - wiederum bei gleichzeitiger Wasserzugabe (Sprührate und Sprühdruck wie oben) -, Abkühlung auf 34,0°C und Entnahme der Mikrokapseln.

5. Analytik der Mikrokapseln

5.1. Arzneistoffgehalt

Die Menge von n (n = 386, Fraktion Ø 1,0 - 1,25 mm; n = 426, Fraktion Ø 0,8 - 1,0 mm) Mikrokapseln wird fein zerstossen und in 100,0 ml entmineralisiertes Wasser über 24 Stunden mit einem Magnetrührer gerührt. Nach Abnahme einer Probe mittels G4-Glasfritte und entsprechender Verdünnung läßt sich der Gehalt bei 272,8 nm bestimmen.

5.2. Bestimmung der geometrischen Kenndaten

Die Veringerung der durchschnittlichen Pelletmasse infolge Lackauftrag und Aussiebung (Verschiebung des Massenmittelwertes) errechnet sich aus der Differenz der Arzneistoffgehalte derselben Anzahl Pellets und entsprechender Mikrokapseln (n = 2 - 12). Nach Abzug dieses Massenverlustes resultiert eine "reduzierte" Masse eines Mikrokapselkernes (m_{pr}). Gl. 16 liefert den Radius r_{pr} dieses Mikrokapselkernes.

$$r_{pr} = \sqrt[3]{\frac{3 \cdot m_{pr}}{4 \cdot \pi \cdot \varrho_s}} \qquad \text{Gl. 16}$$

Zusammen mit der Überzugsdicke d, lichtmikroskopisch bestimmt (n = 10), läßt sich die Oberfläche einer Mikrokapsel (F_{mi}) erhalten (Tab. 41). Multipliziert man F_{mi} mit

Tab. 41: Kenndaten zur Bestimmung der Gesamtoberfläche F_{ges} der untersuchten Arzneistoffmikrokapseln

Mikrokapsel-ansatz	Ø (mm)	r_{mi} (cm)	F_{mi} (cm^2)	n	F_{ges} (cm^2)
Arzneistoff Guaifenesin, D_m = 384 mg					
A - E	1,0 - 1,25	0,0622	0,0458	364	16,67
F_1 - K	0,8 - 1,0	0,0475	0,0260	884	22,98
F_2	0,8 - 1,0	0,0497	0,0272	884	24,04
F_3	0,8 - 1,0	0,0550	0,0301	884	26,61
Arzneistoff Theophyllin, D_m = 217 mg					
Theo/DBS bzw. Theo/DEP	1,25 - 1,60	0,0748	0,0683	139	9,49

der Anzahl n der für die Erhaltungsdosis D_m erforderlichen Mikrokapseln (n berechnet sich aus Gl. 14 unter Berücksichtigung des Arzneistoffgehaltes der Pellets), so gelangt man zu der Gesamtoberfläche F_{ges}.

6. Untersuchungen zur Freisetzung

6.1. Mikrokapselfreisetzungen

Meßanordnung: Dissolution System USP XX "Easi Lift" (Hanson, USA-Northridge, Calif.); mit Ausnahme der Untersuchungen mit pH-Wechsel, bei denen der Körbchen-Einsatz Verwendung findet, wird ansonsten mit dem Paddle-Einsatz freigesetzt, wobei kein Unterschied bezüglich der Freisetzungsgeschwindigkeit zwischen Körbchen und Paddle festgestellt werden kann (Ansatz E - Fraktion 68°C Nachtemperung); Umdrehungsgeschwindigkeit 170 min U^{-1}.
Freigabemedien: Wenn nichts anderes angegeben, 1 l entgastes, entmineralisiertes Wasser von 37°C.
Eingesetzte Puffer (μ = 0,1):

Gastric Fluid USP XXI ohne Pepsin	pH 1,2	Boratpuffer	pH 9,1
		Boratpuffer	pH 10,0
Formiatpuffer	pH 4,4	Carbonatpuffer	pH 10,0
Intestinal Fluid USP XXI ohne Pankreatin	pH 7,5		

Versuchsdurchführung und Probennahme: Die abgewogenen Mikrokapselmengen (entsprechend 450 - 458 mg Guaifenesin) werden auf die Freigabeflüssigkeit aufgegeben und deren sofortiges Eintauchen und Absinken zum Gefäßboden beobachtet. Bei der kontinuierlichen Probenahme wird die Lösung durch Reagent-Filter (Technicon, Bad Vilbel) filtriert, mit einer STA-Vielfach-Schlauchpumpe 131900 (Desaga, Heidelberg) zum Spektralphotometer PMQ III mit Küvettenautomatik (Zeiss, Oberkochen) transportiert, bei 248,9 nm vermessen und zum Freigabegefäß zurückgeführt;

die Schlauchverbindungen bestehen aus PTFE bzw. der Quetschschlauch aus Tygon^{R} R 3603 (eine Sorption ist nicht meßbar). Die Pumprate beträgt 9 ± 1 ml min^{-1}. Die Extinktionswerte aus der kontinuierlichen Probenahme werden diskontinuierlich überprüft, indem eine Probe mit einer G3-Glasfritte gezogen und am Spektralphotometer DMR 10 (Zeiss, Oberkochen) bei 248,9 nm vermessen wird. Die Extinktionswerte des PMQ III registriert fortlaufend ein Schreiber - Servogor S (Metrawatt, Nürnberg). Temperatur im Freisetzungsgefäß und Umdrehungszahl (Prüfgerät: Hand-Revolution-Counter, Hasler, CH-Bern) werden überwacht.
Freisetzungen mit pH-Wechsel: Hier werden die Mikrokapseln in den Basket-Einsätzen bei dem pH-Wechsel aus dem sauren Medium herausgezogen, dieses gegen vortemperiertes alkalisches Medium ausgetauscht und der Basket-Einsatz sofort wiedereingetaucht.
Freisetzungen mit Temperaturwechsel: Schnelle Temperaturabsenkung von 37°C auf 25°C erreicht man durch Ablassen der Heizbadflüssigkeit, Austausch gegen eisgekühltes Wasser und sukzessive Auffüllung mit 25°C warmen Wasser.

6.2. Auswertung der Freisetzungsdaten

Aus den Extinktionen läßt sich zu jedem Zeitpunkt t die Menge an freigesetztem Arzneistoff berechnen. Diese Mengenwerte dienen bei Einzelfreisetzungen als Ausgangsmaterial für die lineare Regression, bei Wiederholungs- respektive Parallelansätzen werden zuerst die Mittelwerte der freigestzten Mengen (zum Zeitpunkt t = 30, 60, 90 Minuten u.s.w.) berechnet und hiernach erst die lineare Regression durchgeführt.

IV. Untersuchungen mit dem Wirkstoff Theophyllin

1. Verteilungskoeffizienten

Die Vorgehensweise bei der Bestimmung der Verteilungskoeffizienten DBS/Wasser, EC/Wasser und weichmacherhaltige Folien/Wasser stimmt mit der in III.1.4. beschriebenen überein. Folgende Ansatzverhältnisse finden Verwendung:

Verteilungskoeffizient	Arzneistofflösung (ml)	in 100 ml gelöstes Theophyllin[1] (mg)	lipophile Phase
DBS/Wasser	10 - 40	30 - 730	40 - 50 ml DBS
EC/Wasser	40 - 50	0,56 - 30,0	1 - 10 g EC
Folie/Wasser	50	0,67 - 1,34	470 - 632 mg Folie

---

[1] Theophyllin, wasserfrei (Merck, Darmstadt)

2. Prüfung der Theophyllinpellets

Der Wirkstoffgehalt der Pellets* wird bei 267,0 nm - isosbestischer Punkt, $E^{1\%}_{1cm}$ = 529,7 (51) - bei Einsatz von 55 mg Pellets in 250,0 ml entmineralisiertem Wasser bzw. Formiatpuffer nach Abnahme mit einer G3-Glasfritte bestimmt.
Während der Arzneistofffreigabe aus den Pellets (Freisetzungsapparatur: s. III.6., 1 l Formiatpuffer pH 4,4; Pelleteinwaage 294 mg entsprechend 244 mg Theophyllin)

---

* Der Fa. Boehringer, Ingelheim danke ich für die Überlassung eines Chargenmusters.

werden Proben mit einer G3-Glasfritte im Minutenabstand entnommen, verdünnt und der Gehalt bei 267,0 nm gemessen.

3. Theophyllinmikrokapseln - Gehaltsbestimmung und Wirkstofffreisetzung

154 - 157 Mikrokapseln (entsprechend 240 - 246 mg Theophyllin) werden zerstoßen, in 100,0 ml Boratpuffer pH 9,1 gerührt und nach der Filtration durch eine G3-Glasfritte bei 267,0 nm vermessen.
Aus dem Massenverlust des Kernes ergeben sich analog III.5.2. die Werte zur Bestimmung der Gesamtoberfläche F_{ges} der Erhaltungsdosis D_m (Tab. 41).
Meßanordnung, Versuchsdurchführung und Auswertung der Theophyllinmikrokapselfreisetzungen (336 - 339 mg eingesetzte Mengen = 243 - 245 mg Theophyllin, λ = 267,0 nm) entsprechen denjenigen von Guaifenesinmikrokapseln (III.6.).

4. Vergleichsprüfungen mit Saccharosemikrokapseln

Die verwendeten Pellets (Werner, Tornesch) haben laut Hersteller folgende Kenndaten:

Durchmesser	1,0 - 1,18 mm (Art.Nr. 850)
Zusammensetzung	Weißzuckergehalt 66,15%
	Weißpulvergehalt 30,78%
	Glucosegehalt 3,07%

Der Lackauftrag in der Wirbelschicht erfolgt wie bei den Guaifenesinpellets. Je 2,3 g Mikrokapseln werden bei 37°C in 20,0 ml entmineralisiertem Wasser freigesetzt (Freisetzungsapparatur nach NF XIV, Gerät: Model 393, Test Unit for Timed Release Preparations, Hanson, USA-Northridge, Calif.). Nach Filtration (Membranfilter, 0,2 µm Porenweite) kann man die optische Drehung bei 25°C und

1 dm Meßrohrlänge erfassen (Gerät: Polarimeter nach Mitscherlich, Schmidt + Haensch, Berlin).

V. REM - Aufnahmen der Mikrokapseln

Gerät*: Sputteranlage der Fa. Balzers Union, FL-Balzers; Mikroskop AMR 1000 (Leitz, Wetzlar)
Durchführung: Nach Sputterung mit Gold wird bei 30 kV und unter Vakuum (0,01 - 0,1 Pa) abgerastert.

---

* Ich danke Herrn Prof. Dr. Peters für die Möglichkeit zur Benutzung der Geräte und Herrn Dr. Riehl für seine intensive Unterstützung.

E) ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden Bildung und Eigenschaften von Filmen aus wäßrigen, lipophile Weichmacher (Dibutylsebacat, DBS, und Diethylphthalat, DEP) enthaltenden Ethylcellulosedispersionen beschrieben. Als Untersuchungsmaterial dienen sowohl freie Filme als auch Mikrokapseln, die aus hochkonzentrierten Arzneistoffpellets (Guaifenesin, Theophyllin) hergestellt sind. Es resultieren folgende Ergebnisse:

1) Pellets von Arzneistoffen, selbst mit hoher Wasserlöslichkeit, sind in der Wirbelschicht ohne große Wirkstoffverluste mit wäßrigen Ethylcellulosedispersionen überziehbar. Berücksichtigung finden muß allerdings die mangelnde Filmbildung im Beisein höherer Konzentrationen von gut dissoziierenden Substanzen.

2) Bei optimaler Filmbildung (größtmögliche Koaleszens der Pseudolatexteilchen durch Interdiffusion der Polymerketten) resultieren bei DBS als Weichmacher lineare Freisetzungsverläufe; DBS verbleibt im Überzug. Im Fall des weniger effektiven Weichmachers DEP kommt es infolge seiner Migration erst nach einer Anlaufphase zu einer Freisetzung nach nullter Ordnung.

3) Mindest-Filmbildetemperatur (MFT) als Minimal- und Klebpunkt (Kl) als Maximalwert sind leicht zu ermittelnde, die Filmbildung bzw. Mikrokapselherstellung charakterisierende Temperaturen.
Trocknungstemperaturen ca. 10°C oberhalb der MFT bzw. nahe der Glasübergangstemperatur T_g gewährleisten optimale Filmbildung.

4) Die Permeabilität der Filme bzw. Mikrokapselhüllen läßt sich in erster Linie durch den Weichmachergehalt, daneben auch durch die Standzeit der weichmacherhaltigen Dispersion beeinflussen.
Da die Permeabilitätskoeffizienten unter physiologischen Freisetzungsbedingungen in einem sehr niedrigen Bereich

liegen (ca. 15 - 60 $\cdot 10^{-10}$ $cm^2 \cdot s^{-1}$), ist eine ausreichende Freisetzungssteuerung zur Erzielung therapeutischer Blutspiegel nur in Ausnahmefällen möglich. Es empfiehlt sich ein Zusatz von Makroporenbildnern.

5) Während einer Standzeit der weichmacherhaltigen Dispersionen von 1 - 8 Tagen wandert DBS in die Ethylcellulosepartikel ein und lockert die ehemals kompakten Strukturen auf; es ergibt sich eine bis zu 23% höhere Permeabilität der Mikrokapselhüllen gegenüber derjenigen von Hüllen, die aus Dispersionen ohne Standzeit gebildet sind.

6) DBS bzw. DEP enthaltende Filme inkorporieren nach Einbringen in Wasser mit zunehmendem Weichmacheranteil steigende Mengen Wasser. Es entstehen heterogene Filme, wobei das Wasser je nach Weichmacher in unterschiedlicher Strukturierung vorliegt. Seine weichmacherähnliche Eigenschaft (Erhöhung der Flexibilität von Ethylcelluloseketten) kann nachgewiesen werden.

7) Die Permeabilität der Mikrokapselhüllen ist pH-abhängig, da die verwendete Ethylcellulose vereinzelt Carboxylgruppen im Molekül besitzt. Sie steigt mit zunehmendem Dissoziationsgrad bzw. erhöhter Hydratation stark an. Bei pH-Werten der Freisetzung < 5 existiert ein unterer Grenzwert der Permeabilität, der von der Mikrokapsellagerzeit praktisch nicht beeinflußt wird. Bis zu diesem pH-Wert wird die Weichmachereffektivität des Wassers und damit rasche Kettenrelaxation nicht durch die Dissoziation der Carboxylgruppen gehemmt.

8) Die mit der Lagerzeit fortschreitende Relaxation der durch Temperung oberhalb der MFT bzw. T_g aktivierten Ethylcelluloseketten kann an den sich erniedrigenden Permeabilitätswerten bei pH-Werten > 5 erkannt werden.

9) Als Hauptweg, auf dem Arzneistoffe durch die Hüllen permeieren, ist "Molecular flow" durch "bulk-like" Wasser anzunehmen. Nicht ausgeschlossen wird eine Kombination mit einem Verteilungsvorgang. Arzneistoffdiffusion durch "Bulk flow" (Makroporen) scheidet aus.

10) Nicht optimal verfilmte Mikrokapselhüllen setzen zumindest bei pH-Werten > 5 den Wirkstoff infolge Dissoziation der Carboxylgruppen und Rißbildung mehr oder weniger unkontrolliert frei.

11) Die Emulgatoren Natriumlaurylsulfat (NaL) respektive Cetylalkohol (CA) werden während der Mikrokapsellagerzeit aus dem Film ausgeschwitzt bzw. innerhalb des Filmes verschoben. Guaifenesin wandert in die Hülle ein. Lediglich das Auskristallisieren von NaL in den ersten 30 Tagen der Lagerzeit hat einen Einfluß auf die Permeabilität (P-Wertabnahme um ca. 10 - 17%).

12) Vorversuche an gegossenen Membranen (z.B. optische und thermoanalytische Untersuchungen, Bestimmung der Wasseraufnahme und des Verteilungskoeffizienten) zur Charakterisierung entsprechender Mikrokapselhüllen erweisen sich als wertvoll. Dagegen lassen sich kinetische Größen nicht vorhersagen.

F) LITERATURVERZEICHNIS

(1) Abdel-Aziz S.A.M., Anderson W.: The Influence of Casting Solvent Composition on Structure and Permeability of Acrylic-Methacrylic Ester Copolymer Films; J. Pharm. Pharmacol. 28, 801 (1976)

(2) Äthylcellulose - Eigenschaften und Anwendungen; Informationsbroschüre; Hercules-International-Trade Corp., Hamburg

(3) Anderson W., Armstrong P.A.M., Abdel-Aziz S.A.M.: Transit in Free Films: Surface Heterogenity; J. Pharm. Pharmacol. 25, 137P (1973)

(4) Anderson W., Abdel-Aziz S.A.M.: Ageing Effects in Cast Acrylate-Methacrylate Film; J. Pharm. Pharmacol. 28, 22P (1976)

(5) Aquacoat^{R} Case History 1: Sustained Release Theophylline; FMC-Corporation, Philadelphia/USA (1986)

(6) Aquacoat^{R}-Information: FMC-Corporation, Philadelphia/USA (1981)

(7) Aulton M.E.: Assessment of the Mechanical Properties of Film Coating Materials; Int. J. Pharm. Technol. & Prod. Manuf. 3, 9 (1982)

(8) Aulton M.E., Richards J.H., Abdul-Razzak M.H., Hogan J. E.: Migration of Active Ingredient between Film Coats and Tablet Cores; Expo. Congr. Int. Technol. Pharm. 3rd, 3, 154 (1983)

(9) Baker R.W., Lonsdale H.K.: Controlled Release: Mechanism and Rates; Adv. Exp. Med. Biol. 47, 15 (1974)

(10) Banker G.S.: Film Coating Theory and Practice; J. Pharm. Sci. 55, 81 (1966)

(11) Barb W.G., Mikucki W.: On the Coagulation of Polymer Latices by Freezing and Thawing; J. Polym. Sci. 37, 499 (1959)

(12) Bauer K.H., Osterwald H.: Studien über wäßrige Applikationsformen einiger synthetischer Polymere für dünndarmlösliche Filmüberzüge; Pharm. Ind. 41, 1203 (1979)

(13) Bayer K., Soliva M., Speiser P.: Filmbildner als Überzüge auf festen einzeldosierten Arzneiformen; Pharm. Ind. 34, 483 (1972)

(14) Bayer K., Soliva M., Speiser P.: Beitrag zur Gütebeurteilung für feste Arzneiformen; Pharm. Ind. 34, 677 (1972)

(15) Benita S., Donbrow M.: Release Kinetics of sparingly soluble Drugs from Ethyl Cellulose-Walled Microcapsules: Theophylline Microcapsules; J. Pharm. Pharmacol. 34, 77 (1982)

(16) Benita S., Donbrow M.: Dissolution Rate Control of the Release Kinetics of Water-soluble Compounds from Ethyl Cellulose Film-type Microcapsules; Int. J. Pharm. 12, 251 (1982)

(17) Bertha S.L., Ikeda R.M.: Film Formation from Polymer Dispersions; J. Appl. Polym. Sci. 15, 105 (1971)

(18) Bindschaedler C.: Étude thermodynamique des microdispersions aqueuses d'acétate de cellulose et processus de formation de membranes semi perméables. Charactéristiques de perméabilité et application à des comprimés osmotiques; Dissertation, Genf 1985

(19) Bindschaedler C., Gurny R., Doelker E.: Notions Théoriques sur la Formation des Films Obtenus à Partir de Microdispersions Aqueuses et Application à l'enrobage; Labo-Pharma - Probl. Tech. 31, 389 (1983)

(20) Bindschaedler C., Gurny R., Doelker E., Peppas N.A.: Equilibrium Behaviour of Polymer Particles in Ternary Emulsion Systems; Makromol. Chem., Rapid Commun. 6, 267 (1985)

(21) Bindschaedler C., Gurny R., Doelker E.: Osmotically Controlled Drug Delivery Systems Produced from Aqueous Dispersions of Cellulose Acetate; in Peppas N.A, Haluska R.J. (Hrsg.) "Proceedings of the 12th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials", Controlled Release Society Inc., Lincolnshire 1985

(22) Bondy C., Coleman M.M.: Film Formation and Film Properties Obtained with Acrylic, Styrene/Acrylic and Vinyl Acetate/VeoVa Copolymer Emulsions; J. Oil Colour Chem. Assoc. 53, 555 (1970)

(23) Boyer R.F.: The Compatibility, Efficiency and Permanence of Plasticizers; J. Appl. Phys. 20, 540 (1949)

(24) Bradford E.B., Vanderhoff J.W.: Morphological Changes in Latex Films; J. Macromol. Chem. 1, 335 (1966)

(25) Bried E.M., Kidder H.F., Murphy C.M., Zisman W.A.: Synthetic Lubricant Fluids from Branched-Chain Diesters. Physical and Chemical Properties of Pure Diesters; Ind. Eng. Chem. 39, 484 (1947)

(26) Brodnyan J.G., Konen T.: Experimental Study of the Mechanism of Film Formation; J. Appl. Polym. Sci. 8, 687 (1964)

(27) Brown G.L.: Clustering of Water in Polymers; in Rowland S.P. (Hrsg.) "Water in Polymers", ASC Symp. Ser. 127, Am. Chem. Soc., Washington 1980

(28) Brown G.: Formation of Films from Polymer Dispersions; J. Polym. Sci. 22, 423 (1956)

(29) Chodosh S.: Glyceryl Guaiacolate: A Cotrolled Laboratory and Clinical Study; Amer. Rev. Respir. Dis. 90, 285 (1964)

(30) Coletta V., Rubin H.: Wurster Coated Aspirin I: Film Coating Techniques; J. Pharm. Sci. 53, 953 (1964)

(31) Crank J., Park G.S.: Diffusion in Polymers; 4th Ed.; Academic Press, London 1981

(32) Davis S.S., Hardy J.G., Taylor M.J., Whalley D.R., Wilson C.G.: A comparative Study of the Gastointestinal Transit of a Pellet and Tablet Formulation; Int. J. Pharm. 21, 167 (1984)

(33) Davis, S.S.: The Design and Evaluation of Controlled Release Systems for the Gastrointestinal Tract; J. Controlled Release 2, 27 (1985)

(34) Dechesne J.-P., Jaminet F.: Development of a Microdispersed Enteric Acetylsalicylic Acid Tablet; in Peppas N.A, Haluska R.J. (Hrsg.) "Proceedings of the 12th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials", Controlled Release Society Inc., Lincolnshire 1985

(35) Deutscher Arzneimittel-Codex 1986: Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände - ABDA; Govi-Verlag, Frf. a. M.; Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart

(36) Dillon R.E., Matheson L.A., Bradford E.B.: Sintering of Synthetic Latex Particles; J. Colloid Sci. 6, 108 (1951)

(37) Dillon R.E., Bradford E.B., Andrews R.D.: Plasticizing a Synthetic Latex; Ind. Eng. Chem. 45, 728 (1953)

(38) Distler D., Kanig G.: Feinstruktur von Polymeren aus wäßriger Dispersion; Colloid Polym. Sci. 256, 1052 (1978)

(39) Dobrinska M.R., Welling P.G.: Blood Levels from a Sustained-Release Dosage Form; J. Pharm. Sci. 64, 1728 (1975)

(40) Donbrow M., Friedman M.: Permeability of Films of Ethyl Cellulose and PEG to Caffeine; J. Pharm. Pharmacol. 26, 148 (1974)

(41) Donbrow M., Friedman M.: Enhancement of Permeability of Ethyl Cellulose Films for Drug Penetration; J. Pharm. Pharmacol. 27, 633 (1975)

(42) Donbrow M., Samuelov Y.: Zero Order Drug Delivery from Double-Layered Porous Films: Release Rate Profiles from Ethyl Cellulose, Hydroxypropyl Cellulose and Polyethylene Glycol Mixtures; J. Pharm. Pharmacol. 32, 463 (1980)

(43) Doolittle A.K.: The Technologie of Solvents and Plasticizers; John Wiley and Sons, New York 1962

(44) Doyle S., Malhotra B.D., Peacock N., Pethrick R.A.: Positron Annihilation and X-ray Diffraction Studies of Cellulose and some Derivatives; Br. Polym. J. 16, 15 (1984)

(45) Dreher D.: Der Einsatz der verschiedenen Acrylharzlacke für Arzneiformen mit gesteuerter Wirkstoffabgabe; Pharm. Int. (1982)

(46) Elias H.G.: Makromoleküle; 4. Aufl., Hüthig & Wepf, Basel-Heidelberg 1981

(47) Entwistle C.A., Rowe R.C.: Plasticization of Cellulose Ethers used in the Film Coating of Tablets; J. Pharm. Pharmacol. 31, 269 (1979)

(48) Eskilson C., Appelgren C., Bogentoft C.: A Note on the Properties of Ethylcellulose-Propylene Glycol Membranes; Acta Pharm. Suec. 13, 285 (1976)

(49) Ethocel^{R}: Informationsbroschüre; Dow Chemical, Michigan/USA (1984)

(49a) Evans E.F., Spurlin H.M.: Bound Metal in Ethyl Cellulose Effect on Dilute Solution Properties; J. Am. Chem. Soc. 72, 4750 (1950)

(50) Flory P.Y.: Principles of Polymer Chemistry; Cornell University Press; Ithaca, Y.N. 1975

(51) Förster H.: Entwicklung, Herstellung und Testung peroraler Depotarzneiformen mit konstanter Wirkstoffliberation am Beispiel des Theophyllins; Dissertation; Düsseldorf 1981

(52) Fordyce C.R., Meyer L.W.A.: Plasticizers for Cellulose Acetate and Cellulose Acetate Butyrate; Ing. Eng. Chem. 32, 1053 (1940)

(53) Frisch H.L.: Gas Permeation through Membranes due to Simultaneous Diffusion and Convection; J. Phys. Chem. 60, 1177 (1956)

(54) Fuzek J.F.: Glass Transition Temperature of Wet Fibers: Its Measurement and Significance; in Rowland S.P. (Hrsg.) "Water in Polymers", ASC Symp. Ser. 127, Am. Chem. Soc., Washington 1980

(55) Gibaldi M.: Biopharmaceutics; in Lachman L., Lieberman H.A., Kanig J.L. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 2. Aufl., Lea & Febiger, Philadelphia 1976

(56) Gilbert A.S., Pethrick R.A., Phillips D.W.: Acoustic Relaxation and Infrared Spectroscopic Measurements of the Plasticization of Poly(methyl Methacrylate) by Water; J. Appl. Polym. Sci. 21, 319 (1977)

(57) Goodhart F.W., Harris M. R., Murthy K.S., Nesbitt R.U.: An Evaluation of Aqueous Film Forming Dispersions for Controlled Release; in Sturges M.B. (Hrsg.) "Proceedings Pharm Tech Conference '83"; Aster Publishing, Springfield 1983

(58) Goodhart F.W., Harris M.R., Murthy K.S., Nesbitt R.U.: An Evaluation of Aqueous Film-Forming Dispersions for Controlled Release; Pharm. Technol. 8, 64 (1984)

(59) Gurny R.: The Use of Pseudolatices for Aqueous Film-Coating; Advances in Emulsion Polymerisation and Latex Technology (1979)

(60) Gurny R., Buri P., Sucker H., Guitard P., Leuenberger H.: Réalisation et développement de formes médicamenteuses à libération controlée par des films méthacryliques; Pharm. Acta Helv. 52, 175 (1977)

(61) Gurny R., Guitard P., Buri P., Sucker H.: Réalisation et développement théorique de formes médicamenteuses à libération controlée par des films méthacryliques, 3e commun.: Preparation et charactérisation de formes galéniques à libération controlée; Pharm. Acta Helv. 52, 182 (1977)

(62) Gurny R.: Latex Systems; in Breimer D.D., Speiser P. (Hrsg.) "Topics in Pharmaceutical Sciences", Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam 1983

(63) Gurny, R.: Latex Systems; Pharm. Int. 4, 182 (1983)

(64) Gycha F.P.: "My 301", ein neues Muskelrelaxans; Med. Monatsschr. 6, 166 (1952)

(65) Haas H.C., Farney L., Valle Jr. C.: Some Properties of Ethyl Cellulose Films; J. Colloid Sci. 7, 584 (1952)

(66) Handbook of Chemistry and Physics; Weast R.C., Astle M.J., Beyer W.H.; 66th Ed.; CRC-Press, Boca Raton, Florida 1985-86

(67) Hansen C.M.: The Air Drying of Latex Coatings; Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Develop. 13, 150 (1974)

(68) Harris M.R., Ghebre-Sellassie I., Nesbitt R.U.: A Water-Based Coating Process for Sustained Release; Pharm. Technol. 10 (9), 102 (1986)

(69) Hennig D., Kala H.: Einfluß der relativen Molekülmasse des Polyethylenglycols (PEG) auf die Permeabilität von Polymethacrylatüberzügen; Pharmazie 40, 61 (1985)

(70) Hennig D., Kala H.: Einfluß von Weichmachern auf die Permeabilität von Polymethacrylatüberzügen (Eudragit^{R} RS); Pharmazie 41, 335 (1986)

(70a) Henschel L.: Cellulose und Cellulosederivate als Reaktionspartner für kationische Wirkstoffe in Arzneiformen; Dissertation; München 1973

(71) Hersberger K.E.: Magensaftresistente Steckkapseln; Dissertation; Zürich 1982

(72) Hirsch S.R., Viernes P.F., Kory R.C.: The Expectorant Effect of Glyceryl Guaiacolate in Patients with Chronic Bronchitis; Chest 63, 9 (1973)

(73) Hoffman A., Donbrow M., Gross S.T., Benita S.: Correlation of Individual and Global Release Profiles from Microcapsules; in Peppas N.A, Haluska R.J. (Hrsg.) "Proceedings of the 12th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials", Controlled Release Society Inc., Lincolnshire 1985

(74) Hoffman A., Donbrow M., Gross S.T., Benita S., Bahat R.: Fundamentals of Release Mechanism Interpretation in Multiparticulate Systems: Determination of Substrate Release from Single Microcapsules and Relation between Individual and Ensemble Release Kinetics; Int. J. Pharm. 29, 195 (1986)

(75) Hogen J.E.: Aqueous Versus Organic Solvent Film Coating; Int. J. Pharm. Technol. & Prod. Manuf. 3, 17 (1982)

(76) Hollenhorst W.: Expektorantien; Apotheker-Journal 6, 22 (1984)

(77) Hoy K.L.: Estimating the Effectiveness of Latex Coalescing Aids; J. Paint Technol. 45, 51 (1973)

(78) Hunke W.A., Matheson L.E.: Mass Transport Properties of Co(polyether)polyurethane Membranes II: Permeability and Sorption characteristics; J. Pharm. Sci. 70, 1313 (1981)

(79) Illers K.-H.: Einfluß der thermischen Vorgeschichte auf die Eigenschaften von Polyvinylchlorid; Makromol. Chem. 127, 1 (1969)

(80) Jhon M.S., Andrade J.D.: Water and Hydrogels; J. Biomed. Mater. Res. 7, 509 (1973)

(81) Jones D.M.: Factors to consider in Fluid-Bed Processing; Pharm. Technol. 9(4), 50 (1985)

(82) Källstrand G., Ekman B.: Membrane-Coated Tablets: A System for the Controlled Release of Drugs; J. Pharm. Sci. 72, 772 (1983)

(83) Kannikoski A., Fock H., Marttila E., Votila J.: Release of verapimil HCl from granules coated with Ethylcellulose-Films: Part I; Acta Pharm. Fenn. 93, 135 (1984)

(84) Kassem M.A., Attia M.A., Safwat S.M.: Effect of Formulation Variables on the Permeation of Dexamethasone through different Polymeric Films; S.T.P. Pharma 2, 34 (1986)

(85) Kast. H.: Aspects of Film Formation with Emulsion Copolymers; Makromol. Chem. Supp. 10/11, 447 (1985)

(86) Kast H.: Persönliche Mitteilung; BASF, Ludwigshafen

(87) Kauert G., Meyer L., Drasch G.: Toxikologische Untersuchungen nach Aufnahme Guaifenesin-haltiger Arzneimittel; Deut. Apoth. Zeit. 119, 986 (1979)

(88) Kauert G., Meyer L., Drasch G.: Untersuchungen zum Metabolismus von Guaifenesin mit Hilfe der Gaschromatographie-Massenspektrometrie; Arch. Toxicol. 45, 149 (1980)

(89) Kelly F.N., Bueche F.: Viscosity and Glass Temperature Relations for Polymer-Diluent Systems; J. Polym. Sci. 50, 549 (1961)

(90) Kent D.J., Rowe R.C.: Solubility Studies on Ethyl Cellulose Used in Film Coating; J. Pharm. Pharmacol. 30, 809 (1978)

(91) Kim S.W., Cardinal J.R., Wisniewski S., Zentner G.M.: Solute Permeation Through Hydrogel Membranes; in Rowland S.P. (Hrsg.) "Water in Polymers", ASC Symp. Ser. 127, Am. Chem. Soc., Washington 1980

(92) Kinjo N., Nakagawa T.: TBA Studies of Viscoelastic Behavior of Some Glass-Forming Liquids; Nihon Reoroji Gakkaishi 6, 181 (1978)

(93) Kokkola K., Vaara J.: Clinical Evaluation of Terbutaline and Glyceryl Guaiacolate in Chronic Obstructive Lung Disease; Curr. Ther. Res. 19, 397 (1976)

(94) Kolbe I., List P.H.: Untersuchungen über die Wasserdampfdurchlässigkeit von Ethylcellulose-Filmen aus wäßriger Dispersion; Pharm. Ind. 44, 619 (1982)

(95) Kosfeld R.: Physikalische Eigenschaften der Makromoleküle in festem Zustand; Z. Naturwiss. Med. Grundlagenforsch. 1, 263 (1963)

(96) Kosfeld R.: Mobility of Plasticizers in Polymers; Plasticization and Plasticizer Processes; Adv. Chem. Ser. 48, 49 (1965)

(97) Kumins C.A., Rolle C.J., Roteman J.: Water Vapor Diffusion trough Vinyl Chloride-Vinyl Acetate Copolymer; J. Phys. Chem. 61, 1290 (1957)

(98) Kumins C.A., Roteman J.: Effect of Solid Polymer Interaction on Transition Temperature and Diffusion Coefficients; J. Polym. Sci. A1, 527 (1963)

(99) Lachman L., Drubulis A.: Factors Influencing the Properties of Films Used for Tablet Coating I: Effects of Plasticizers on the Water Vapor Transmission of Cellulose Acetate Phthalate Films; J. Pharm. Sci. 53, 639 (1964)

(100) Lee W.A., Rutherford R.H.: The Glass Transition Temperatures of Polymeres; in Bandrup J., Immergut E.H. (Hrsg.) "Polymer Handbook", 2nd Ed., Wiley, London 1975

(101) Lehmann K.: Filmbildung aus wäßrigen Systemen; APV-Kurs Filmcoating, Köln 1986

(102) Lehmann K.: Acrylharzlacke zur Herstllung von Depot-Arzneiformen; Pharm. Ind. 29, 396 (1967)

(103) Lehmann K., Dreher D.: Permeable Acrylharzlacke zur Herstellung von Depot-Arzneiformen; Pharm. Ind. 31, 319 (1969); Pharm. Ind. 31, 409 (1969)

(104) Lehmann K.: Herstellung von Acrylharz-Filtabletten mit gesteuerter Wirkstoffabgabe nach verschiedenen Sprühverfahren; Acta Pharm. Technol. 18, 48 (1972)

(104a) Lehmann K., Dreher D.: Anwendung wäßriger Kunststoffdispersionen zum Überziehen von Arzneineiformen; Pharm. Ind. 34, 894 (1972)

(105) Lehmann K.: Magensaftresistente und retardierende Arzneimittelüberzüge aus wäßrigen Acrylharzdispersionen; Acta Pharm. Technol. 21, 255 (1975)

(106) Lehmann K., Dreher D.: Coating of Tablets and Small Particles with Acrylic Resins by Fluid Bed Technology; Int. J. Pharm. Techol. & Manuf. 2, 31 (1981)

(107) Lehmann K.: Herstellung und Verwendung von Latices aus redispergierbaren Pulvern anionischer Acrylharze; Acta Pharm. Technol. 31, 96 (1985)

(108) Lehmann K.: In Wasser dispergierbare, hydrophile Acrylharze mit abgestufter Permeabilität für diffusionsgesteuerte Wirkstoffabgabe aus Arzneiformen; Acta Pharm. Technol. 32, 146 (1986)

(109) Lier: Persönliche Mitteilung; Lehmann & Voss & Co, Hamburg

(110) Lindholm T., Juslin M.: Controlled Release Tablets, Part 3: Ethyl Cellulose Coats containing Surfactant and Powdered Matter; Pharm. Ind. 44, 937 (1982)

(111) Lindholm T., Juslin M., Kekäläinen S.: Controlled Release Tablets, Part 4: Sodium Salicylate Tablets with Ethylcellulose Coats containing Surfactant and Particulate Matter; Pharm. Ind. 47, 1093 (1985)

(112) Lindholm T.: Controlled Release Tablets, Part 5: Some Release and Mechanical Properties of Ethyl Cellulose Tablet Coats Containing Surfactant; Pharm. Ind. 48, 1075 (1986)

(113) Lippold B.C.: Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten durch verzögerte Wirkstofffreisetzung; in Schriftenreihe der Bundesapothekerkammer zur wissenschaftlichen Fortbildung, Band X/ Weiße Reihe, Werbe- u. Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH, Frankfurt 1980

(114) Lippold B.C.: The Design of Pellet Systems for Controlled Drug Delivery in the Gastro-Intestinal Tract; in Breimer D.D., Speiser P. (Hrsg.), "Topics in Pharmaceutical Sciences", Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam (1983)

(115) Lippold B.C.: Feste perorale Arzneiformen mit kontrollierter Wirkstofffreigabe - eine Standortbestimmung; Mitteilungsblatt Capsugel

(116) Lippold B.C.: pK-Werte instabiler Arzneistoffe-Ihre biopharmazeutische Bedeutung und ihre Bestimmung; Pharm. u. Z. 1, 55 (1972)

(117) Lippold B.C.: Solid Dosage Forms: Mechanism of Drug Release; in Polderman J. (Hrsg.), "Formulation and Preparation of Dosage Forms", Elsevier Press, Amsterdam (1977)

(118) Lippold B.C., Lippold B.H.: Physikalisch-chemisches Verhalten von Polymethacrylsäurederivaten: II. Hydrolytische Vorgänge, Ionenaustausch- und Dissoziationsverhalten; Pharm. Ind. 35, 854 (1973)

(119) Lippold B.H., Lippold B.C.: Freisetzung von Carbutamid aus Arzneiformen mit Polymethacrylsäurederivaten; Pharm. Ind. 36, 432 (1974)

(120) Lippold B.H., Ullmann E., Sgoll G.B.: Simulierung der gastro-intestinalen Resorption von dissoziierenden Arzneistoffen mit einem Membranmodell 1. Mitt.: Arzneistoffdiffusion durch Lipoidbarrieren unter "sink"-Bedingungenden; Pharm. Ind. 37, 1057 (1975)

(121) Lippold B.H.; Schneider G.F.: Optimierung einer quantitativen Mikrobestimmung für Polyäthylenglykol 1500 mit statistischen Methoden; Acta Pharm. Technol. 23, 89 (1977)

(122) Lippold B.H., Sgoll G.B.: Der Einfluß von Puffersubsubstanzen auf die Auflösungsgeschwindigkeit amphoterer Arzneistoffe; Pharm. Ind. 40, 841 (1978)

(123) Lippold B.C., Lippold B.H., Sgoll G.B.: Steuerung der Arzneistofffreisetzung aus Mikrokapseln 1. Mitt.: Gesetzmäßigkeiten für den Arzneistofftransport durch zuschlaghaltige Membranen; Pharm. Ind. 42, 745 (1980)

(124) Lippold B.C., Förster H.: Diffusion von Theophyllin durch isolierte zuschlaghaltige Ethylcellulose-Membranen; Acta Pharm. Technol. 27, 169 (1981)

(125) Lippold B.H., Sgoll-Heck G.B., Ulmann E.: Steuerung der Arzneistofffreisetzung aus Mikrokapseln 2. Mitt.: Entwicklung von Mikrokapseln mit gesteuerter Freisetzung; Acta Pharm. Technol. 27, 121 (1981)

(126) Lippold B.C., Förster H.: Entwicklung, Herstellung und In-vitro-Testung von peroralen Depotarzneiformen mit konstanter Wirkstoffliberation am Beispiel des Theophyllins; Pharm. Ind. 44, 735 (1982)

(127) Lippold B.C., Förster H.: In-vivo-Prüfung einer peroralen Theophyllin-Depotarzneiform mit Freisetzung nach nullter Ordnung; Arzneim. Forsch. 34, 824 (1984)

(128) Lippold B.C., Lippold B.H., Lichey J.F.: Arzneistofftransport durch lipophile Polymermembranen 1.Mitt.: Membranpermeabilitäten; Acta Pharm. Technol. 30, 56 (1984)

(129) Lippold B.H., Lichey J.F.: Arzneistoffransport durch lipophile Polymermembranen 2. Mitt.: Einfluß von Verteilungs- und Diffusionskoeffizient; Acta Pharm. Technol. 30 , 140 (1984)

(130) Lippold B.C., Lippold B.H., Lichey J.F.: Arzneistoff-transport durch lipophile Polymermembranen 3. Mitt.: Beziehungen zwischen der Diffusionsgeschwindigkeit von Arzneistoffen durch Membranen und deren Eigenschaften; Pharm. Ind. 47, 1195 (1985)

(131) List P.H., Kassis G.: Über die Wasserdampf- und Sauerstoffdurchlässigkeit verschiedener Tablettenüberzüge; Acta Pharm. Technol. 28, 21 (1982)

(132) Malmqvist K., Landqvist E.: Controlled Diffusion through Multiporous Membranes; Swed. Acad. Pharm. Sci. Sympos. Prop. Polym. Drug Delivery, Stockholm 1985

(133) Mahr T.G.: Coalesence of Synthetic Latices. Surface Energy through Differential Calorimetry; J. Phys. Chem. 74, 2160 (1970)

(134) Masilungan F.C., Lordi N.G.: Evaluation of Film Coating Compositions by Thermomechanical Analysis. I. Penetration Mode; Int. J. Pharm. 20, 295 (1984)

(135) Maynard, W.R., Bruce, R.B.: GLC Determination of Guaiacol Glyceryl Ether in Blood; J. Pharm. Sci. 59, 1346 (1970)

(136) Maysinger D., Jalsenjak I.: In situ Absorption and In Vitro Release of Microencapsulated Cimetidine; Int. J. Pharm. 17, 129 (1983)

(137) Meyer A.: Entwicklung magensaftresistenter Filmüberzüge aus wäßrigen Latexsystemen sowie die Funktion der hierzu verwendeten Netzmittel bzw. Lösungsvermittler und Weichmacher; Dissertation; Freiburg 1985

(138) Meyer L.W.A., Gearhart W.M.: Cellulose Ester Plastics - Plasticizing Action of Homologous Series of Esters of Sebaic and Phthalic Acids on Cellulose Acetate Butyrate; Ind. Eng. Chem. 40, 1478 (1948)

(139) Moelter G.M., Schweizer E.: Heat Softening of Cellulose Acetate; Ind. Eng. Chem. 41, 684 (1949)

(140) Morton M., Kaizerman S., Altier M.W.: Swelling of Latex Particles; J. Colloid Sci. 9, 300 (1954)

(141) Müller H.: Optimierung von Kunststoffen durch Additive; in Helbig j:, Springler E. (Hrsg.) "Kunststoffe für die Pharmazeutische Verpackung"; Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart 1985

(142) Okhamafe A.O., York P.: Effect of Ageing on the Elastic Modulus of some Tablet Film Coatings; Expo. Congr. Int. Technol. Pharm. 3rd, 3, 26P (1983)

(143) Okhamafe A.O., York P.: Effect of Solids-Polymer Interactions on the Properties of some Aqueous-Based Tablet Film Coating Formulations. II. Mechanical Characteristics; Int. J. Pharm. 22, 273 (1984)

(144) Okhamafe A.O., York P.: Interaction Phenomena in some Aqueous-Based Tablet Coating Polymer Systems; Pharm. Res. 2, 19 (1985)

(145) Okor R.S., Anderson W.: Variation of Polymer Film Composition and Solute Permeability; J. Pharm. Pharmacol. 31, 78 (1979)

(146) Okor R.S.: Effect of Polymer Cation Content on certain Film Properties; J. Pharm. Pharmacol 34, 83 (1982)

(147) Ortega A.M.: Latices of Cellulosic Polymers; Manufacture, Characterization and Application as Pharmaceutical Film Coatings; Dissertation; USA-West Lafayette, Indiana

(148) Osterwald H., Bauer K.H.: Thermo-Gelierung, ein neues Verfahren zur Herstellung von Filmüberzügen aus wäßrigen Suspensionen mikronisierter Filmbildner,; Acta Pharm. Technol. 27, 99 (1981)

(149) Osterwald H., Bauer K.H.: Lackierungstechnologische Einflüsse auf die Zerfallbarkeit und Freisetzung dünndarmlöslicher Filmtabletten; Acta Pharm. Technol. 27, 47 (1981)

(150) Osterwald H., Eisenbach C.D., Bauer K.H.: Wirkungsweise und Optimierungsmöglichkeiten der Anwendung von Weichmachern in Filmüberzügen; Acta Pharm. Technol. 28, 34 (1982)

(151) Parke T.V., Davis W.W.: Use of Apparent Dissociation Constants in Qualitative Organic Analysis; Anal. Chem. 26, 642 (1954)

(152) Peppas N.A., Gurny R.: Relation entre la structure des polymères et la libération controlée principes actifs; Pharm. Acta Helv. 58, 2 (1983)

(153) Peppas N.A., Ségot-Chicq S.: Les dispositifs à libération controlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux, II. Aspects fondamentaux de la diffusion des principes actifs dans les polymères; S.T.P. Pharma 1, 121 (1985)

(154) Persson N.-O., Lindblom G., Bogentoft C., Appelgren C.: NMR Diffusion Measurement in Polymeric Membranes used for Controlled Drug Release; Acta Pharm. Suec. 18, 35 (1981)

(155) Peterseim, K.: Entwicklung hochdosierter peroraler Depotarzneiformen für explosive Wirkstoffe dargestellt an Isosorbiddinitrat; Dissertation; Zürich 1984

(156) The Pharmaceutical Codex: incorporating the British pharmac. codex; Department of Pharmaceutical Sciences of the Pharmaceutical Society of Great Britain; 11th Ed.; Pharmaceutical Press, London 1979

(157) Pickard J.F., Elworthy P.H., Sucker H.J.: The Dissolution Rate of Acetylsalicylic Acid from Tablets Coated with Aqueous and Organic Solutions; J. Pharm. Pharmacol. 28S, 20P (1976)

(157a) Poehlein G.W., Vanderhoff J.W., Witmeyer R.J.: Drying of Latex Films; Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.) 16, 268 (1975)

(158) Porter S.C.: Film Coating Equipment; Int. J. Technol. & Prod. Manuf. 3, 27 (1982)

(159) Porter S.C., Ridgway K.: An Evaluation of the Properties of Enteric Coating Polymers: Measurement of Glass Transition Temperature; J. Pharm. Pharmacol. 35, 341 (1983)

(160) Porter S.C., D'Andrea L.F.: The Effect of Choice of Process on Drug Release from Non-Pareils Film Coated with Ethylcellulose in Peppas N.A, Haluska R.J. (Hrsg.) "Proceedings of the 12th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials", Controlled Release Society Inc., Lincolnshire 1985

(161) Refojo M.F.: Hydrophobic Interaction in Poly(2-hydroxyethyl Methacrylate) Homogeneous Hydrogel; J. Polym. Sci. A-1/5, 3103 (1967)

(162) Retzlaff G., Rust G., Waibel J.: Statistische Versuchsplanung; Chemie, Weinheim 1975

(163) Reynolds A.D.: A new Technique for the Production of spherical Particles; Manuf. Chem. Aerosol News 41, 40 (1970)

(163a) Robinson J.R., Eriksen S.P.: Theoretical Formulation of Sustained-Release Dosage Forms; J. Pharm. Sci. 55, 1254 (1966)

(164) Robinson R., Cummings W.B., Deffenbaugh E.R.: Effectiveness of Guaifenesin as an Expectorant: a Cooperative Double-Blind Study; Curr. Ther. Res. 22, 284 (1977)

(165) Rowe R.C.: Materials Used in the Film Coating of Oral Dosage Forms; in Florence A.T. (Hrsg.) "Material Used in Pharmaceutical Formulation"; Blackwell Scientific Publications, Oxford 1984

(166) Rowe R.C.: A Comment on the Localised Cracking Around Pigment Particles in Film Coatings Applied to Tablets; Int. J. Pharm. Technol. & Prod. Manuf. 3, 67 (1982)

(167) Rowe R.C., Kotaras A.D., White E.F.T.: An Evaluation of the Dialkyl Phthalates in Ethyl Cellulose Films using the Torsional Braid Pendulum; Int. J. Pharm. 22, 57 (1984)

(168) Rowe R.C.: The Effect of the Molecular Weight of Ethyl Cellulose on the Drug Release Properties of Mixed Films of Ethyl Cellulose and Hydroxypropyl Methylcellulose; Int. J. Pharm.: 29, 37 (1986)

(169) Rowe R.C.: The Prediction of Compatibility/Incompatibility in Blends of Ethyl Cellulose with Hydroxypropyl Methylcellulose or Hydroxypropyl Cellulose Using 2-dimensional Solubility Parameter Maps; J. Pharm. Pharmacol. 38, 214 (1986)

(170) Sakellariou P., Rowe R.C., White E.F.T.: The Thermomechanical Properties and Glass Transition Temperatures of some Cellulose Derivatives used in Film Coating; Int. J. Pharm. 27, 267 (1985)

(171) Samuelov Y., Donbrow M., Friedman M.: Effect of pH on Salicylic Acid Permeation through Ethyl Cellulose-PEG 4000 Films; J. Pharm. Pharmacol. 31, 120 (1979)

(172) Schuller H.: Filmbildung aus Kunststoffdispersionen; Farbe Lack 74, 561 (1968)

(173) Sciarra J.J., Patel S.P.: Effect of Cocentration of Plasticizer on the Water Vapor Transmission of Selected Film-Forming Agents; J. Soc. Cosmet. Chem. 23, 605 (1972)

(174) Senjkovic R., Jalsenjak I.: Effect of Capsule Size and Membrane Density on Permeability of Ethyl Cellulose Microcapsules; Pharm. Acta Helv. 57, 16 (1982)

(175) Sgoll G.B.: Steuerung der Freisetzung von Arzneistoffen aus Umhüllungspräparaten; Dissertation; München 1978

(176) Shah N.B., Sheth B.B.: A Method for Study of Timed-Release Films; J. Pharm. Sci. 61, 412 (1972)

(177) Shalaby S.W., Turi E.A., Wenner W.M.: Glass Transition in Conventional and Less Conventional Thermoplastic Polyamides

(178) Sheetz D.P.: Formation of Films by Drying of Latex; J. Appl. Polym. Sci. 9, 3759 (1965)

(179) Sorokin G.A., Kutsenko A.I., Merzlikina V.A., Abramova R.A., Chirikova A.V.: Effect of the Chemical Nature of a Plasticizer on the Glasstransition Temperature; Plast. Massy 7, 55 (1974)

(180) Southern E., Thomas A.G.: Diffusion of Water in Rubbers, in Rowland S.P. (Hrsg.) "Water in Polymers", ASC Symp. Ser. 127, Am. Chem. Soc., Washington 1980

(181) Spitael J., Kinget R.: Use of Factorial Design to evaluate the Coating of Powders in a Fluidized Bed; Acta Pharm. Technol. 23, 267 (1977)

(182) Spitael J., Kinget R.: Preparation and Evaluation of Free Films: Influence of Method of Preparation and Solvent Composition upon the Permeability; Pharm. Acta Helv. 52, 47 (1977)

(183) Spitael J., Kinget R.: Preparation and Evaluation of Free Films: Influence of Plasticizers and Filler upon the Permeability; Pharm. Acta Helv. 52, 106 (1977)

(184) Spitael J., Kinget R.: Influence of Solvent Composition upon Film-coating; Pharm. Acta Helv. 55, 157 (1980)

(184a) Spurlin H.M., Martin A.F., Tennent H.G.: Characterization of Cellulose Derivatives by Solution Properties: Plasticizers as Solvents; J. Polym. Sci. 1, 63 (1946)

(185) Stahl W.H., Pessen H.: Physical Constants and Infrared Spectra of a Homologous Series of Dialkyl Sebacates; J. Am. Chem. Soc. 74, 5487 (1952)

(186) Sucharewa L.A.: Physikalisch-chemische Möglichkeiten zur Beeinflussung der Struktur und der Eigenschaften von aus Polymerdispersionen hergestellten Materialien; Plaste Kautsch. 29, 261 (1982)

(187) Süss, W.: Zur Liberation von wasserlöslichen Wirstoffen aus Polymereinbettungen; Teil 1: Die Abhängigkeit der Wirkstoffliberation von der Mikrostruktur der Polymeren; Pharmazie 38, 530 (1983)

(188) Sütterlin N.: Zusammenhang zwischen Aufbau und Filmeigenschaften von Acrylharzdispersionen; Leder 24, 45 (1973)

(189) Sullivan D.A.: Water and Solvent Evaporation from Latex and Latex Paint Films; J. Paint Technol. 47, 60 (1975)

(190) Thiemann, M.: Zur Filmbildung durch Trocknung wässeriger Polyvinylacetat-Dispersionen und den Eigenschaften der festen Polymerschichten; Dissertation; Dortmund 1977

(191) Thoma K., Gröning R.: Polarographische Bestimmung der Einzeldosierung (Content Uniformity) und der Verfügbarkeit von Nitroglycerin in Arzneiformen; Dtsch. Apoth. Ztg. 115, 1456 (1975)

(192) Tipson R.S.: Infrared Spectroscopy of Carbohydrates; National Bureau of Standards Monograph 110, Washington 1968

(193) Ugelstad J.: Swelling Capacity of Aqueous Dispersions of Oligomer and Polymer Substances and Mixtures thereof; Makromol. Chem. 179, 815 (1978)

(194) Vandenheuvel W.J.A., Smith J.L., Silber R.H.: ß-(2-Methoxyphenoxy)lactic Acid, the Major Urinary Metabolite of Glyceryl Guaiacolate in Man; J. Pharm. Sci. 61, 1997 (1972)

(195) Vanderhoff J.W., Tarkowski H.L., Jenkins M.C., Bradford E.B.: Theoretical Consideration of Interfacial Forces Involved in the Coalescence of Latex Particles; J. Macromol. Chem. 1, 361 (1966)

(196) Vanderhoff J.W.: Mechanism of Film Formation of Latices; Br. Polym. J. 2, 161 (1970)

(197) Vanderhoff J.W., Bradford E.B., Carrington W.K.: The Transport of Water through Latex Films; J. Polym. Sci.: Symp. 41, 155 (1973)

(198) Voegele D., von Hattingberg H.M., Brockmeier D.: Ein einfaches Verfahren zur Ermittlung von in vitro-/in vivo-Zusammenhängen in der Galenik; Acta Pharm. Technol. 27, 115 (1981)

(199) Voyutskii S.S.: Amendment to the Papers by Bradford, Brown, and Co-workers: "Concerning Mechanism of Film Formation from High Polymer Dispersions"; J. Polym. Sci. 32, 528 (1958)

(200) Wellons J.D., Stannett V.: Permeation, Sorption, and Diffusion of Water in Ethyl Cellulose; J. Polym. Sci. A4, 593 (1966)

(201) Wicks S.R., Wilkinson M.C.: A Novel Microporous Tablet Coating Membrane Based on an Acrylic Polymer Synthesized by Surfactant Free Polymerization; J. Pharm. Pharmacol. 35, 48P (1983)

(202) Wittmann J.: Persönliche Mitteilung; Dow Chemical; Horgen/CH

(203) Yasuda H., Stannett V.: Permeation, Solution, and Diffusion of Water in Some High Polymers; J. Polym. Sci. 57, 907 (1962)

(204) Yasuda H., Lamaze C.E., Ikenberry L.D.: Permeability of Solutes through Hydrated Polymer Membranes; Part I Diffusion of Sodium Chloride; Makromol. Chem. 118, 19 (1968)

(205) Yasuda H. Peterlin A., Colton C.K., Smith K.A., Merrill E.W.: Permeability of Solutes through Hydrated Polymer Membranes; Part III Theoretical Background for the Selectivity of Dialysis Membranes; Makromol. Chem. 126, 177 (1969)

(206) Yasuda H. Lamaze C.E., Peterlin A.: Diffusive and Hydraulic Permeabilities of Water in Water-Swollen Polymer Membranes; J. Polym. Sci. A29, 1117 (1971)

(207) Yasuda H., Lamaze C.E.: Permselectivity of Solutes in Homogeneous Water-Swollen Polymer Membranes; J. Macromol. Sci.-Phys. B5, 111 (1971)

(208) York P.: Moisture Interactions in Aqueous-Based Film Coating Formulations; APV-Kurs Filmcoating, Köln 1986

(209) Zdanowski R.: Hard Acrylic Emulsion Polymer Modified for Easier Film Formation; Resin Rev. 8, 21 (1958/59)

(210) Zentner G.M., Cardinal J.R., Kim S.W.: Progestin Permeation through Polymer Membranes II: Diffusion Studies on Hydrogel Membranes; J. Pharm. Sci. 67, 1352 (1978)

(211) Zentner G.M., Cardinal J.R., Feijen J., Song S.-Z.: Progestin Permeation through Polymer Membranes IV: Mechanism of Steroid Permeation and Functional Group Contributions to Diffusion through Hydrogel Films; J. Pharm. Sci. 68, 970 (1979)

L E B E N S L A U F

Name	:	Beat Karl Sutter
27.10.1955	:	geboren in Bern/Schweiz als einziger Sohn des Journalisten Ariel Lyonel Sutter und seiner Ehefrau, der Apothekerin Elisabeth-Charlotte Sutter, geb. Kreuder; seit 1983 verheiratet mit Birgit Sutter, geb. Simon; 1 Sohn Dominic Sutter.
1962	:	Volksschule an der Krefelder Straße, Viersen 1
1966	:	Humanistisches Gymnasium in Viersen 1
Juni 1974	:	Abitur
Okt. 1974 - Juli 1976	:	Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität in Bochum
August 1976	:	Ärztliche Vorprüfung
Okt. 1976	:	Beginn des Studiums der Pharmazie an der Universität Düsseldorf
Sept. 1978	:	1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
April 1980	:	2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Mai 1980 - April 1981	:	Praktikum in der Bebericher-Apotheke, Viersen 1
Juni 1981	:	Pharmazeutische Prüfung mit 3. Abschnitt
Febr. 1982	:	Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Düsseldorf; Anfertigung der Promotionsarbeit unter der Anleitung von Prof. Dr. B.C. Lippold
Sept. 1986	:	Erteilung der Approbation als Apotheker
März 1987	:	Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Düsseldorf
April 1987	:	Anstellung in der Bebericher-Apotheke, Viersen 1

FOTODRUCK J. MAINZ GmbH
Neupforte 13, Nähe Markt, D-5100 Aachen
Telefon: (0241) 27305 und (0241) 38606